

Aus der Poliklinik für Parodontologie und Zahnerhaltung
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Untersuchung zur Eignung eines kommerziellen Schnelltests als Hilfsmittel für ein
Parodontitis-Screening mithilfe von Speichel – Eine Pilotstudie

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Zahnmedizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Rebecca Maria Schreiner
aus Offenbach am Main

Mainz, 2022

Wissenschaftlicher Vorstand:

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion: 06. Dezember 2022

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	VI
Abbildungsverzeichnis.....	VII
Tabellenverzeichnis.....	VIII
1 Einleitung / Ziel der Dissertation	1
2 Literaturdiskussion	3
2.1 Epidemiologie.....	3
2.2 Ätiologie und Pathogenese parodontaler Erkrankungen	4
2.2.1 Entstehung der dentalen Plaque	4
2.2.2 Ätiopathogenese parodontaler Erkrankungen	4
2.2.3 Risikofaktoren	7
2.3 Klassifikation und Diagnostik parodontaler Erkrankungen	8
2.3.1 Parodontale Gesundheit.....	8
2.3.2 Gingivitis	8
2.3.3 Parodontitis.....	9
2.4 Speichel	11
2.4.1 Speichelproduktion und -zusammensetzung	11
2.4.2 Speichel als diagnostisches Medium	13
2.4.3 Speicheldiagnostik in der Parodontologie	14
3 Material und Methoden	18
3.1 Patientenkollektiv	18
3.2 Studienaufbau.....	18
3.3 Untersuchungsgruppen	19
3.4 Datenerfassung.....	19
3.4.1 Erhebung der klinischen Parameter.....	19
3.4.1.1 Der Parodontale Screening Index.....	19
3.4.1.2 DMF-T-Index	20
3.4.1.3 Approximalraum-Plaque-Index nach Lange	20
3.4.1.4 Modifizierter Sulkus-Blutungs-Index	20
3.4.2 Untersuchung der Speichelproben.....	21

3.4.2.1	Speichelprobenentnahme	21
3.4.2.2	Analyse der Speichelprobe	21
3.4.3	Datenauswertung und Statistik	25
3.5	Ethikvotum	27
4	Ergebnisse	28
4.1	Patientenkollektiv	28
4.2	Klinische Parameter	30
4.2.1	Parodontaler Screening Index (PSI)	30
4.2.2	DMF-T-Index	31
4.2.3	Approximalraum-Plaque-Index (API)	33
4.2.4	Sulkus-Blutungs-Index (SBI)	33
4.3	Auswertung der Speichelproben	34
4.3.1	Unstimulierte Speichelfließrate	34
4.3.2	pH-Wert	34
4.3.3	Dichte	35
4.3.4	Leukozyten (LEU)	36
4.3.5	Hämoglobin (Hb)	37
4.3.6	Protein (PRO)	37
4.3.7	Nitrit (NIT)	38
4.3.8	Glucose (GLU)	39
4.4	Explorative Testung der diagnostischen Genauigkeit: Receiver-Operating-Characteristics-Analyse (ROC-Analyse)	39
5	Diskussion	43
5.1	Diskussion der Methoden	43
5.1.1	Zahnärztliche Befunderhebung	43
5.1.2	Untersuchung der Speichelproben	44
5.2	Diskussion der Ergebnisse	46
5.2.1	Patientenkollektiv	46
5.2.2	Zahnärztliche Befunde	47
5.2.2.1	Parodontaler Screening Index (PSI)	47
5.2.2.2	DMF-T-Index	48

5.2.2.3	Approximalraum-Plaque-Index (API)	49
5.2.2.4	Sulkus-Blutungs-Index (SBI)	50
5.2.3	Speichelprobe	51
5.2.3.1	Unstimulierte Speichelfließrate	51
5.2.3.2	pH-Wert und Dichte	52
5.2.3.3	Leukozyten (LEU)	52
5.2.3.4	Hämoglobin (Hb)	55
5.2.3.5	Protein (PRO)	57
5.2.3.6	Nitrit (NIT) und Glucose (GLU)	59
5.2.4	Sensitivität und Spezifität des Schnelltests	59
5.3	Schlussfolgerung	61
6	Zusammenfassung	63
7	Literaturverzeichnis	65
	Anhang	79
	Danksagung	86
	Tabellarischer Lebenslauf	87

Abkürzungsverzeichnis

API	Approximalraum-Plaque-Index
AUC	Area Under the Curve
CDC/AAP	Center of Disease Control/American Association of Periodontology
DG PARO	Deutsche Gesellschaft für Parodontologie e. V.
DMS	Deutsche Mundgesundheitsstudie
GBD	Global Burden of Disease
GLU.....	Glucose
Hb.....	Hämoglobin
LEU	Leukozyten
LPS	Lipopolysaccharide
Max	Maximum
MD	Median
Min	Minimum
MMP.....	Matrix-Metalloproteinase
MW.....	Mittelwert
NIT	Nitrit
NO.....	Stickstoffmonoxid
OPG	Osteoprotegerin
PRO	Protein
PSI	Parodontaler Screening Index
PSR.....	Periodontal Screening and Recording
RANK	Receptor Activator of NF- κ B
RANKL	Receptor Activator of NF- κ B Ligand
ROC	Receiver Operating Characteristic
SA	Standardabweichung
SBI	Sulkus-Blutungs-Index
ST.....	Sondierungstiefe
TFR	Testfeldreaktion
UPT	unterstützende Parodontitistherapie
uSFR.....	unstimulierte Speichelfließrate

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Pathologie der Parodontitis nach Page und Kornman (1997).....	7
Abbildung 2 Combur ¹⁰ Test® UX Teststreifen	21
Abbildung 3 Speichelprobenverarbeitung	22
Abbildung 4 Urisys 1100®	22
Abbildung 5 Referenzfarbtabelle, Teststreifen und Ergebnisausdruck	24
Abbildung 6 Liniendiagramm des funktionellen Zusammenhangs von Effektstärke und Power	25
Abbildung 7 Alters- und Geschlechterverteilung in den Untersuchungsgruppen	28
Abbildung 8 Rauchverhalten in den Untersuchungsgruppen	29
Abbildung 9 Anzahl der PSI-Codes in den Sextanten in Gruppe A (Kontrollgruppe)	30
Abbildung 10 Anzahl der PSI-Codes in den Sextanten in Gruppe B (Gingivitis)	31
Abbildung 11 Anzahl der PSI-Codes in den Sextanten in Gruppe C (Parodontitis)	31
Abbildung 12 Verteilung der API-Werte in den Untersuchungsgruppen	33
Abbildung 13 Verteilung der SBI-Werte in den Untersuchungsgruppen	34
Abbildung 14 Verteilung der pH-Werte in den Untersuchungsgruppen	35
Abbildung 15 ROC-Kurve für die Testfeldreaktion der Parameter LEU und Hb im Basis-Szenario.....	40
Abbildung 16 ROC-Kurve für die Testfeldreaktion der Parameter LEU und Hb im zweiten Szenario.....	41

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Anzahl der eingenommenen Medikamente	30
Tabelle 2 DMF-T-Werte in den Untersuchungsgruppen.....	32
Tabelle 3 Unstimulierte Speichelfließrate (uSFR) der Patienten in den Untersuchungsgruppen	34
Tabelle 4 Dichte des Speichels in den Untersuchungsgruppen.....	35
Tabelle 5 Häufigkeiten der Testfeldreaktionen (TFR) für den Parameter LEU in den Untersuchungsgruppen	36
Tabelle 6 Häufigkeiten der Testfeldreaktionen (TFR) für den Parameter Hb in den Untersuchungsgruppen	37
Tabelle 7 Häufigkeiten der Testfeldreaktionen (TFR) für den Parameter PRO in den Untersuchungsgruppen	38
Tabelle 8 Häufigkeit der Testfeldreaktionen (TFR) für den Parameter NIT in den Untersuchungsgruppen	39
Tabelle 9 Vierfeldertafel der Ergebnisse des Schnelltests für den Parameter Hb im Basis-Szenario.....	40
Tabelle 10 Vierfeldertafel der Ergebnisse des Schnelltests für den Parameter LEU im Basis-Szenario.....	41
Tabelle 11 Vierfeldertafel der Ergebnisse des Schnelltests für den Parameter LEU im zweiten Szenario.....	42
Tabelle 12 Vierfeldertafel der Ergebnisse des Schnelltests für den Parameter Hb im zweiten Szenario.....	42

1 Einleitung / Ziel der Dissertation

Die schwere Parodontitis gehört basierend auf den Daten der Global Burden of Disease (GBD)-Studie im Jahr 2019 mit 1,1 Milliarden betroffenen Menschen weltweit zu den verbreitetsten Erkrankungen (Chen et al. 2021). In Westeuropa sind der GBD-Studie zufolge 65,1 Millionen Menschen, davon 20,1 Millionen in Deutschland, von dieser Erkrankung betroffen (Chen et al. 2021).

Entzündliche Parodontalerkrankungen verlaufen schleichend beziehungsweise schubweise und in den Frühstadien schmerzlos. Von Patienten wahrgenommene Symptome wie Zahnlockerung oder -wanderung treten häufig erst in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium auf. Unbehandelt können entzündliche Parodontalerkrankungen zum Zahnverlust führen (Glockmann et al. 2011) und werden darüber hinaus mit systemischen Erkrankungen wie Diabetes mellitus (Emrich et al. 1991) oder Herz-Kreislauf-Erkrankungen (Dietrich et al. 2013) assoziiert.

Aufgrund der hohen Prävalenz in der Bevölkerung und der Vorteile einer frühzeitigen Diagnostik (Famili et al. 2018; Dannewitz et al. 2006), bietet ein regelmäßiges Screening von parodontalen Erkrankungen maßgebende Vorteile.

In der zahnärztlichen Praxis wird derzeit der Parodontale Screening Index (PSI) erhoben, um entzündliche Parodontalerkrankungen anhand von klinischen Symptomen im Rahmen der zahnärztlichen Routineuntersuchung zu erfassen (Gemeinsamer Bundesausschuss 2021). Dieser Index stützt sich vor allem auf die Detektion von gingivalen Blutungen, Zahnstein, insuffizienten Restaurationsrändern sowie Sondierungstiefen und somit auf Symptome und Folgen von zurückliegenden Krankheitsverläufen und kann nur von approbiertem zahnärztlichen Fachpersonal erhoben werden.

Für zukünftige Testverfahren für parodontale Erkrankungen wäre es wünschenswert, dass die aktiven Phasen einer Parodontitis angezeigt werden. Weiterhin sollte ein derartiges Testverfahren einfach, zuverlässig und kosteneffektiv in der Anwendung sein.

Für einen solchen Schnelltest ist Speichel als Untersuchungsmedium besonders gut geeignet, da die im Speichel enthaltenen Biomarker den aktuellen parodontalen Gesundheitszustand widerspiegeln. Diese Biomarker wie z. B. neutrophile Granulozyten (Bhadbhade et al. 2012) oder Hämoglobin (Hb) (Nam et al. 2015; Gonçalves et al. 2011; Gonçalves et al. 2010) gelangen als Bestandteile der gingivalen Sulkusflüssigkeit in den Speichel. Das bedeutet, dass ein Schnelltest für Parodontitis in der Lage sein muss, die stark verdünnten Biomarker, die hauptsächlich der gingivalen Sulkusflüssigkeit entstammen, nachzuweisen.

Der Nachweis von bestimmten Biomarkern im Speichel ist in der Regel mit einer speziellen Aufbereitung der Speichelprobe sowie technisch aufwendigen und zeitintensiven Laboruntersuchungen wie z. B. die Lowry-Proteinbestimmung verbunden, die sich jedoch nicht für ein Testverfahren im Sinne einer Point-of-Care-Testung eignen.

Im Speichel enthaltene Biomarker (Leukozyten und Hämoglobin) können allerdings mithilfe eines in der Urinanalyse gebräuchlichen semiquantitativen Teststreifens auch im Speichel nachgewiesen werden (Ramenzoni et al. 2021; Winkelmann 2012).

Das Ziel der vorliegenden klinischen Pilotstudie war die Überprüfung, ob ein in der Urinanalyse gebräuchlicher Schnelltest, mit Speichel anstatt Urin als Untersuchungsmedium, für diagnostische Zwecke bei Parodontalerkrankungen geeignet sein könnte. Mit diesem Ziel wurden folgende Haupt- und Nebenfragestellungen formuliert:

Hauptfragestellungen

- Sind mithilfe der durch den Schnelltest detektierten Menge an Leukozyten sowie Hämoglobin im Speichel Patienten mit Parodontitis von parodontal gesunden Patienten zu unterscheiden?
- Sind mithilfe der durch den Schnelltest detektierten Menge an Leukozyten sowie Hämoglobin im Speichel Patienten mit Gingivitis von Patienten mit Parodontitis zu unterscheiden?

Nebenfragestellungen

- Ist die Sensitivität und Spezifität des Schnelltests zur Identifikation von Patienten mit parodontalem Behandlungsbedarf anhand der detektierten Menge von Leukozyten und Hämoglobin im Speichel mit der Sensitivität und Spezifität des Parodontalen Screening Index vergleichbar?
- Erlaubt der Schnelltest die Bestimmung weiterer, für Parodontitis relevante, Pathogenitätsfaktoren im Speichel (Nitrit, Protein, Glucose)?

2 Literaturdiskussion

2.1 Epidemiologie

Die Epidemiologie parodontaler Erkrankungen wurde in zahlreichen nationalen und internationalen Studien untersucht. Kassebaum et al. (2014) analysierten die globale Prävalenz und Inzidenz parodontaler Erkrankungen für das Jahr 2010 und fanden heraus, dass die schwere Parodontitis mit einer Prävalenz von 10,8 % (d. h. 743 Millionen betroffenen Menschen) weltweit die sechsthäufigste Erkrankung darstellt.

Die Deutschen Mundgesundheitsstudien (DMS), die vom Institut der Deutschen Zahnärzte ins Leben gerufen wurden, ermöglichen einen Überblick über den Mundgesundheits- und zahnmedizinischen Versorgungsgrad in Deutschland. Den Ergebnissen der fünften deutschen Mundgesundheitsstudie (DMS V, Erhebungszeitraum: 2013/2014) zufolge hatten 51,6 % der jungen Erwachsenen (35- bis 44-Jährige) im Erhebungszeitraum eine parodontale Erkrankung (Jordan und Micheelis 2016). In dieser Altersgruppe lag nach der Center of Disease Control/American Association of Periodontology-Fallklassifikation (CDC/AAP-Fallklassifikation) die Prävalenz von moderaten Parodontopathien bei 43,4 % und von schwereren Krankheitsformen bei 8,2 % (Jordan und Micheelis 2016). Verglichen mit den Ergebnissen der DMS IV (Erhebungszeitraum: 2005) war in der DMS V ein Rückgang dieser Zahlen zu verzeichnen; die Prävalenz der moderaten Parodontopathien verringerte sich von 53,6 % (DMS IV) auf 43,4 % (DMS V) und die der schweren Parodontopathien von 17,4 % (DMS IV) auf 8,2 % (DMS V) (Jordan und Micheelis 2016; Micheelis und Schiffner 2006). Dieser rückläufige Trend war ebenfalls bei den jüngeren (65- bis 74-Jährige) und älteren Senioren (75- bis 100-Jährige) erkennbar. Während laut der DMS IV 92 % der jüngeren Senioren eine parodontale Erkrankung aufwiesen, reduzierte sich diese Prozentzahl in der DMS V auf 64,6 %. Nach der CDC/AAP-Fallklassifikation hatten laut der DMS V 44,8 % dieser Altersgruppe eine moderate Form und 19,8 % eine schwere Form der Parodontitis. In der DMS V wiesen 90 % der älteren Senioren eine parodontale Erkrankung auf; davon entfielen 45,7 % auf moderate und 44,3 % auf schwere Krankheitsformen.

Bei den jungen Erwachsenen und jüngeren Senioren waren der DMS V zufolge Männer häufiger als Frauen von Parodontopathien betroffen. Bei den älteren Senioren hingegen gab es keine wesentlichen Unterschiede in der Verteilung der Parodontalerkrankungen zwischen den beiden Geschlechtern (Jordan und Micheelis 2016).

Zukünftig ist aufgrund der demografischen Entwicklung und der abnehmenden Prävalenz des Zahnverlusts mit einer Steigerung des parodontalen Behandlungsbedarfs in der Bevölkerung zu rechnen.

2.2 Ätiologie und Pathogenese parodontaler Erkrankungen

2.2.1 Entstehung der dentalen Plaque

Der Initiator parodontaler Erkrankungen ist die am Margo Gingivae akkumulierende dentale Plaque (Löe et al. 1965). Die Plaquebildung beginnt mit der Bedeckung der Zahnoberflächen innerhalb von Sekunden nach dem Durchbruch der Zähne bzw. nach der Reinigung der Oberflächen mit der Entstehung der Pellikel, einem dünnen Schutzfilm, hauptsächlich bestehend aus Glykoproteinen des Speichels (Lendenmann et al. 2000). Auf den selbst bakterienfreien Pellikeln lagern sich Bakterien an, die über die sogenannten Pellikelrezeptoren verfügen. Zu den primären Kolonisierern gehören vor allem Streptokokken, darunter *Streptococcus mitis*, *Streptococcus oralis* und *Streptococcus sanguis*, welche in den ersten vier Stunden nach Reinigung der Zahnoberfläche 47 bis 82 % der hier isolierten Keime ausmachen (Nyvad und Kilian 1987; Socransky und Haffajee 2002). Im weiteren Verlauf der Plaqueentstehung siedeln sich grampositive Stäbchen sowie Filamente an und die Anzahl der Aktinomyzeten nimmt zu (Marsh und Bradshaw 1995).

Die primär kolonisierenden Bakterien verändern die Umgebung durch ihre metabolischen Aktivitäten und ebnen so den Weg für die Adhäsion der sekundären Kolonisierer. So entsteht, z. B. durch die Aktivität der aeroben oder fakultativ anaeroben primären Kolonisierer der dentalen Plaque, eine anaerobe Nische, welche die Adhäsion sowie die Proliferation von anaeroben Spezies unterstützt (Bradshaw et al. 1997). Es findet keine Koaggregation zwischen primären und sekundären Kolonisierern statt (Kolenbrander und London 1993). Über Bakterien des Brückenkomplexes, u. a. *Fusobacterium nucleatum*, gelingt es den sekundären Kolonisierern sich in die Plaque zu integrieren (Kolenbrander und London 1993; Socransky et al. 1998). Zu den sekundären Kolonisierern gehören u. a. die parodontalpathogenen Keime *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* und *Treponema denticola*. Durch Akkumulation entstehen Mikrokolonien und schließlich der dentale Biofilm, in dem sich die Mikroorganismen, eingebettet in einer Matrix aus Wasser, Exopolysacchariden, Proteinen, Salzen und Zellmaterial, befinden und organisieren können (Socransky und Haffajee 2002). Dieser organisierte Biofilm bietet den Mikroorganismen Schutz vor der Wirtsabwehr, wie z. B. Phagozyten (Marsh et al. 2011).

2.2.2 Ätiopathogenese parodontaler Erkrankungen

Die Entstehung einer Gingivitis und der Übergang in eine Parodontitis wird in verschiedene Stadien unterteilt. Die initiale Läsion tritt innerhalb von vier Tagen nach ungestörter Plaqueakkumulation auf (Page 1986). Es können Veränderungen im Saumepithel und dem darunterliegenden Gefäßplexus histopathologisch nachgewiesen werden (Page 1986; Payne et al. 1975). Eine klinische Manifestation zeigt sich in diesem Stadium noch nicht. Der dentale

Biofilm stimuliert die Freisetzung von Entzündungsmediatoren durch Epithelzellen der Gingiva. Daraus resultieren eine Auflockerung und eine erhöhte Durchlässigkeit des gingivalen Epithels. Die bakteriellen Enzyme und ihre Stoffwechselendprodukte bewirken im Zuge der Immunantwort die Aktivierung des Komplementsystems und die im Rahmen dieser Komplementaktivierung freigesetzten Anaphylatoxine induzieren die Freisetzung von vasoaktiven Aminen durch Mastzellen (Smith et al. 2010). Eine Vasodilatation der Arteriolen, Kapillaren und Venolen des dentogingivalen Gefäßplexus ist die Folge und bewirkt neben einer Ödembildung eine vermehrte Exsudation der Sulkusflüssigkeit. Die Menge der Sulkusflüssigkeit nimmt dabei mit dem Schweregrad der Entzündungsreaktion zu (Goodson 2003).

Die initiale Läsion ist weiterhin durch die Migration von Granulozyten, zunächst hauptsächlich neutrophilen Granulozyten, gekennzeichnet (Page 1986). Durch die Bakterien der dentalen Plaque freigesetzte Metabolite, wie Lipopolysaccharide (LPS), die über Diffusion das Saumepithel passieren und in das subepitheliale Bindegewebe gelangen, sowie die Expression von proinflammatorischen Stimuli, z. B. Interleukin-1 β oder Tumornekrosefaktor- α , wird die Expression von Leukozytenadhäsionsmolekülen durch Endothelzellen stimuliert. Diese Adhäsionsmoleküle ermöglichen das Anheften der Leukozyten an das Gefäßendothel und die Diapedese durch die Gefäßwand hindurch. Entlang eines Konzentrationsgradienten, der durch chemotaktische Reize der Plaquebakterien, z. B. LPS oder N-Formyl-Methionyl-Leucyl-Phenylalanin, und der Wirtszellen, z. B. Interleukin-8 oder den Komplementfaktor C5a, vermittelt wird (Scott und Krauss 2012; Kornman et al. 1997), gelangen die Leukozyten in den gingivalen Sulkus. Dort bilden sie die erste Barriere zwischen der mikrobiellen Plaque und dem Sulkusepithel (Kornman et al. 1997).

Die initiale Läsion geht bei bestehender Plaqueakkumulation in die frühe Läsion über. Die frühe Läsion ist durch eine verstärkte exsudativ-entzündlichen Reaktion charakterisiert. Die vaskulären Veränderungen nehmen durch die Aktivierung von ruhenden Kapillarbetten zu und es entsteht ein perivaskuläres entzündliches Infiltrat (Ohlrich et al. 2009). Dieses Infiltrat wird hauptsächlich von Lymphozyten und Makrophagen dominiert, während Plasmazellen vereinzelt in den peripheren Anteilen vorkommen (Page 1986; Payne et al. 1975). Die Zahl der neutrophilen Granulozyten, die in den Sulkus einwandern, nimmt zu (Payne et al. 1975). Durch Makrophagen, aber auch durch dendritische Zellen erfolgt eine Aktivierung des adaptiven Immunsystems. Durch die von Makrophagen produzierten Zytokine und Chemokine wird der Abbau von Kollagen im gingivalen Bindegewebe begünstigt. Dies bewirkt eine Auflockerung der Kollagenstruktur sowie eine Ausbreitung des entzündlichen Infiltrats nach apikal und lateral. Es folgt die etablierte Läsion, die dem Zustand einer chronischen Gingivitis entspricht.

Die etablierte Läsion zeichnet sich durch ein von Granulozyten und Lymphozyten dominiertes Infiltrat aus, während die Anzahl der Plasmazellen mit Fortbestehen der Läsion zunimmt (Brecx et al. 1988). Die Phagozytose gehört zu den Hauptaufgaben der neutrophilen Granulozyten. Sie umschließen die Mikroorganismen mit ihrer Plasmamembran und bilden Phagosome. Mit dem Phagosom verschmilzt die lysosomale Granula der neutrophilen Granulozyten. Diese Granula enthält antimikrobielle Substanzen, darunter auch gewebezerstörende Enzyme, wie z. B. Matrix-Metalloproteinase-8 (MMP-8). In dem so entstandenen Phagolysosom können die phagozytierten Mikroorganismen verdaut und eliminiert werden. Gelangen lysosomale Enzyme in die Umgebung, führt dies zum Abbau von parodontalem Gewebe (Rijkschroeff et al. 2018). Während der Kollagenverlust steigt, breitet sich das entzündliche Infiltrat aus. Gleichzeitig proliferiert das Saumepithel und verliert das epitheliale Attachment zur Zahnoberfläche. Das Saumepithel geht in ein Taschenepithel über und ist durch eine gesteigerte Permeabilität, ein vermehrtes Infiltrat, hauptsächlich bestehend aus Lymphozyten, einer erhöhten Migration von Granulozyten sowie ulzerierenden Anteilen gekennzeichnet (Bosshardt 2018). Zu diesem Zeitpunkt ist bei Beseitigung der bakteriellen Plaque noch eine Restitutio ad integrum möglich (Löe et al. 1965). Die etablierte Läsion (chronische Gingivitis) kann durch Entstehung eines Gleichgewichts zwischen der Abwehrreaktion des Wirts und der mikrobiellen Belastung über einen langen Zeitraum bestehen, ohne in das nächste Stadium, die fortgeschrittene Läsion (Parodontitis), überzugehen (Listgarten 1986). Jeder Parodontitis geht eine Gingivitis voraus (Löe und Morrison 1986; Lang et al. 2009).

Der Übergang der etablierten Läsion zur fortgeschrittenen Läsion ist durch ein vermehrtes Vorkommen von Plasmazellen im entzündlichen Infiltrat gekennzeichnet (Thorbert-Mros et al. 2015). Das entzündliche Infiltrat breitet sich lateral wie auch apikal aus. Das Taschenepithel proliferiert nach apikal und die mikrobielle Plaque dringt in die anaeroben Bereiche der parodontalen Tasche vor. Nun kommt es zur Zerstörung des Zahnhalteapparats durch Attachmentverlust und Knochenabbau. Die Gründe für den Übergang einer chronischen Gingivitis zu einer Parodontitis liegen in der Menge und der Virulenz der Mikroorganismen, in der Wirtsantwort sowie dem Vorhandensein von individuellen Risikofaktoren (Abb. 1).

Der Verlauf einer Parodontitis ist weder linear noch vorhersagbar. Progressiver Attachmentverlust und knöcherner Resorption treten schubweise auf (Goodson et al. 1982; Socransky et al. 1984). Diese aktiven Phasen wechseln sich mit inaktiven Phasen ab, die durch ein Gleichgewicht zwischen mikrobiellen Angriff und Wirtsabwehr charakterisiert sind. In diesem Zustand gleichen sich resorptive und regenerative Prozesse aus.

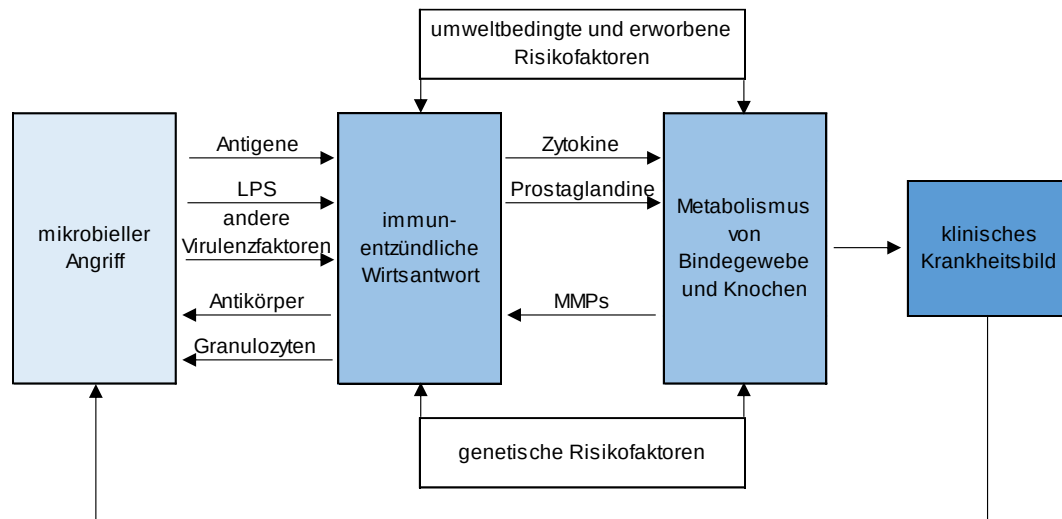


Abbildung 1 Pathologie der Parodontitis nach Page und Kornman (1997)

2.2.3 Risikofaktoren

Risikofaktoren werden in nicht-modifizierbare und modifizierbare Faktoren unterteilt. Zu den modifizierbaren Risikofaktoren zählen z. B. Rauchen, Diabetes mellitus, kardiovaskuläre Erkrankungen, psychosozialer Stress und Adipositas. Zu den nicht-modifizierbaren Risikofaktoren gehören u. a. Osteoporose, hormonelle Veränderungen während der Schwangerschaft sowie das Alter und genetische Faktoren.

In der Gradeinteilung der Klassifikation parodontaler Erkrankungen des „World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-implant Diseases and Conditions“ im Jahr 2017 werden sowohl der Raucherstatus als auch die metabolische Einstellung des Diabetes mellitus als Risikofaktoren in Bezug auf die Progressionsrate der Parodontitis berücksichtigt (Papapanou et al. 2018; Tonetti et al. 2018).

Das Rauchen zählt zu den wichtigsten modifizierbaren Risikofaktoren bei der Entstehung und der Progression der Parodontitis (Jepsen et al. 2018). Der DMS V zufolge erhöht Rauchen das Risiko an einer schweren Parodontitis zu erkranken bei jüngeren Erwachsenen (35- bis 44-Jährige) um 10,4 % (Jordan und Micheelis 2016). Dabei ist der Attachmentverlust mit der Menge des Tabakkonsums assoziiert (Sreedevi et al. 2012). Verschiedene Mechanismen sind für die erhöhte Prävalenz von Parodontitis unter Rauchern verantwortlich. Dazu gehören u. a. eine gesteigerte Pathogenität der subgingivalen Mikroflora durch eine vermehrte Kolonisierung von parodontalpathogenen Keimen (Kubota et al. 2011), eine reduzierte Mikro-zirkulation des gingivalen Gewebes durch eine reduzierte Vaskularisation sowie eine gestörte Funktion der neutrophilen Granulozyten (Palmer et al. 2005). Zudem beeinflusst das Rauchen die Wundheilung und damit die Therapieergebnisse einer systematischen Parodontitistherapie nachteilig durch u. a. eine Beeinträchtigung der Rekrutierung von

Fibroblasten und ihrer Adhäsion an der Wurzeloberfläche sowie einer gestörten Revaskularisation (Palmer et al. 2005; Chang et al. 2021; Kinane und Chestnutt 2000).

Diabetes mellitus zählt ebenfalls zu den modifizierbaren Risikofaktoren bei der Entstehung der Parodontitis und ihrer Progression (Jepsen et al. 2018). Der DMS V zufolge erhöht das Vorliegen eines Diabetes mellitus das Risiko an einer schweren Parodontitis zu erkranken bei jüngeren Erwachsenen (35- bis 44-Jährige) um 32,6 % (Jordan und Micheelis 2016). Bei Diabetikern werden vermehrt Glykosilierungsendprodukte (Advanced Glycation End Products, AGE), nichtenzymatisch glykosilierte Proteine, gebildet (Baynes 1991). AGE werden u. a. für die Freisetzung von reaktiven Sauerstoffspezies, Zytokinen und weiteren Entzündungsmediatoren, für die Rekrutierung von Entzündungszellen in das parodontale Gewebe sowie für den erschwerten Umbau des parodontalen Bindegewebes durch zusätzliche Vernetzung des Kollagens verantwortlich gemacht (Deschner et al. 2011; Lalla et al. 2000). Das Risiko der Parodontitistentstehung beim Vorliegen eines Diabetes mellitus ist von seiner metabolischen Kontrolle abhängig (Lim et al. 2007; Jansson et al. 2006). Bei guter metabolischer Einstellung sinkt das Risiko für parodontale Destruktion. Bidirektional beeinflusst eine Parodontitis auch die glykämische Einstellung eines Diabetikers nachteilig (Taylor 2001).

2.3 Klassifikation und Diagnostik parodontaler Erkrankungen

2.3.1 Parodontale Gesundheit

Im Rahmen des „World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-implant Diseases and Conditions“ im Jahr 2017 wurde die parodontale Gesundheit definiert (Chapple et al. 2018). Die klinisch gesunde Gingiva ist mit einem entzündlichen Infiltrat im Sinne der physiologischen Immunüberwachung assoziiert und kann lokalisierte Entzündungszeichen aufweisen. Die Falldefinition basiert hauptsächlich auf dem Vorhandensein oder dem Fehlen von Blutungen auf Sondierung (bleeding on probing; BOP) (Chapple et al. 2018). Parodontale Gesundheit liegt bei Patienten mit intaktem Parodontium sowie bei Patienten mit reduziertem Parodontium, die einen BOP-Wert $< 10\%$ und Sondierungstiefen bis maximal 3 mm haben, vor (Chapple et al. 2018). Patienten mit einem reduzierten Parodontium nach Abschluss einer erfolgreichen Parodontitistherapie, die einen BOP-Wert $< 10\%$ und keine parodontalen Taschen mit Sondierungstiefen ≥ 4 mm und gleichzeitigem Auftreten von Sondierungsblutungen zeigen, werden als parodontal stabil eingestuft (Chapple et al. 2018).

2.3.2 Gingivitis

Die klinisch gesunde Gingiva ist durch ihre blassrosa Farbe bei einer mattglänzenden Textur und leichter Stippelung der befestigten Gingiva gekennzeichnet. Initial ist die Gingivitis von der gesunden Gingiva klinisch nicht zu unterscheiden. Die klassischen Kardinalsymptome einer

Entzündung: Calor, Rubor, Dolor, Tumor und Functio laesa sind Ausdruck der etablierten und fortgeschrittenen Läsion. Manifestiert sich die Gingivitis, erscheint die Gingiva gerötet, mit vergrößerter Kontur und fehlender Stippelung. Dies ist u. a. auf das extravasale Ödem, die Auflockerung des Faserapparats und die reaktive Gewebeneubildung zurückzuführen. In der Regel betragen die Sondierungstiefen 1 bis 3 mm (Chapple et al. 2018). Bei einer starken Gingivitis mit ödematöser Schwellung können Pseudotaschen entstehen, die eine erhöhte Sondierungstiefe trotz fehlendem Attachmentverlust aufweisen. Diese Pseudotaschen bieten für anaerobe parodontalpathogene Mikroorganismen ein attraktives sauerstoffarmes Milieu.

Im klinischen Screening ist die Blutung auf leichtes Sondieren (BOP) ein wichtiger Parameter, der die visuelle Diagnostik der Gingivitis ergänzen kann (Trombelli et al. 2018). Weiterhin ist bei entzündetem parodontalen Gewebe die Fließrate der Sulkusflüssigkeit erhöht (Goodson 2003; Borden et al. 1977).

Der Klassifikation des „World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-implant Diseases and Conditions“ (2017) zufolge liegt bei einem sonst parodontal gesunden Patienten bei BOP-Werten ≥ 10 bis ≤ 30 % eine lokalisierte und ab einem BOP-Wert > 30 % eine generalisierte Gingivitis vor (Trombelli et al. 2018). In beiden Fällen darf weder klinisch ein Attachmentverlust noch radiologisch ein Knochenverlust vorliegen (Trombelli et al. 2018).

Patienten mit reduziertem Parodontium nach erfolgreicher Parodontitistherapie und einem BOP-Wert ≥ 10 % werden nach der neuen Klassifikation als Gingivitisfall im reduzierten Parodontium eingeordnet (Trombelli et al. 2018). Jedoch darf bei diesen Fällen in Bereichen mit Sondierungstiefen ≥ 4 mm keine Blutung auf Sondierung vorliegen (Trombelli et al. 2018). Auch im reduzierten Parodontium wird zwischen einem lokalisierten (BOP-Wert ≥ 10 % und ≤ 30 %) und generalisierten (BOP-Wert > 30 %) Gingivitisfall unterschieden.

Ob das parodontale Gewebe beim Sondieren blutet, hängt jedoch nicht nur vom Vorliegen einer Entzündung, sondern auch von patientenindividuellen und behandlerbedingten Faktoren ab. So besteht z. B. bei Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern eine geringere Assoziation zwischen supragingivaler Plaque und Blutung auf Sondierung (Müller et al. 2002). Die jedoch wichtigste Variable bei der Sondierungsblutung ist der Druck der parodontalen Sonde. Ein zu starker Sondendruck über 0,25 N kann zu falsch positiven (Lang et al. 1991), ein zu niedriger Sondendruck unter 0,25 N zu falsch negativen Ergebnissen führen.

2.3.3 Parodontitis

Für die Diagnose einer Parodontitis stehen eine Vielzahl von Indizes und Testverfahren zur Verfügung, die eine objektive, standardisierte und metrische Erfassung und Dokumentation der klinischen Symptome und pathologischen Veränderungen ermöglichen. Für solche Krankheiten, die wie die parodontalen Erkrankungen eine hohe Prävalenz in der Bevölkerung

aufweisen, werden heute Screeningverfahren entwickelt. Morrison (1992) definiert ‚Screening‘ als Untersuchung einer asymptomatischen Person mit dem Ziel, die Wahrscheinlichkeit zu beurteilen, mit der diese Person eine konkrete Krankheit hat. Das Vorgehen bei einem Screening ist in der Regel zweistufig; anhand eines möglichst sensitiven aber wenig spezifischen Tests erfolgt die erste Einteilung der untersuchten Personen in zwei Gruppen: Test-Negative/keine Auffälligkeit und Test-Positive/Auffälligkeit (Spix und Blettner 2012). Bei den Personen mit einem positiven Testergebnis erfolgt anschließend eine spezifische Abklärung, durch die in Bezug auf die Zielkrankheit eine Diagnose gestellt (Echt-Positive) oder die Krankheit ausgeschlossen (Falsch-Positive) werden kann (Spix und Blettner 2012).

Der Parodontale Screening Index (PSI) wurde im Jahr 2002 von der Deutschen Gesellschaft für Parodontologie e. V. (DG PARO) eingeführt und ist seit dem Jahr 2004 Bestandteil der vertragszahnärztlichen Versorgung und kann einmal in zwei Jahren abgerechnet werden (Gemeinsamer Bundesausschuss 2021). In den Abrechnungsjahren 2018 und 2019 wurde die Erhebung des PSI bei 34 585 000 Patienten der gesetzlichen Krankenversicherungen geltend gemacht, dies entspricht 45,6 % der Versicherten (Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung 2019; Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung 2020).

Gemäß der Behandlungsrichtlinie für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche vertragszahnärztliche Versorgung des Gemeinsamen Bundesausschusses werden die in das Screeningverfahren einzuschließenden Patienten wie folgt definiert: „Die Messung des PSI erfolgt bei Kindern und Jugendlichen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr an den Indexzähnen 11, 16, 26, 31, 36, 46 bzw. bei deren Fehlen an den benachbarten bleibenden Zähnen. Der Durchbruch dieser Zähne sollte abgeschlossen sein. Bei Erwachsenen erfolgt die Messung an allen vorhandenen Zähnen mit Ausnahme der Weisheitszähne.“ (Gemeinsamer Bundesausschuss 2021). Die Erhebung des PSI dient dem Erkennen einer parodontalen Behandlungsnotwendigkeit (Fischer und Menzel 2012). Besteht der Hinweis auf eine Parodontitis (PSI-Code 3 und PSI-Code 4), wird der Parodontalstatus erhoben, der entsprechend einem zweistufigen Vorgehen die genaue Diagnosestellung sowie Therapieplanung ermöglicht. Basierend auf der Klassifikation parodontaler Erkrankungen aus dem Jahr 2017 liegt ein Parodontitisfall vor, wenn an mindestens zwei nicht benachbarten Zähnen interdental ein klinischer Attachmentverlust (CAL) oder bukkal oder oral ein CAL ≥ 3 mm mit einer Sondierungstiefe (ST) ≥ 3 mm an mindestens zwei Zähnen vorliegt (Papapanou et al. 2018; Tonetti et al. 2018). Der beobachtete CAL darf hier aber nicht auf nicht-parodontale Ursachen, wie z. B. vertikale Wurzelfrakturen, zurückzuführen sein (Papapanou et al. 2018). Nach der Feststellung eines Parodontitisfalls werden die Patienten entsprechend der Klassifikation aus dem Jahr 2017 individuell in verschiedene Krankheitsstufen und systematische Therapie- bzw. Erhaltungstherapiekomplexe eingeordnet. Diese individuelle Einstufung basiert auf einem multidimensionalen System von

Stadien und Graden. Die Stadien beschreiben den Schweregrad und das Ausmaß der Parodontitis zum Zeitpunkt der Befunderhebung und ihre Differenzierung basiert auf klinischen und radiologischen Parametern wie CAL, ST, röntgenologischer Knochenverlust, Zahnverlust aufgrund von Parodontitis, Furkationsbeteiligung, Zahnhypermobilität, vertikaler Knochenabbau, Zahnwanderung, Alveolarkammdefekte und Verlust der Kaufunktion (Tonetti et al. 2018). Bei der Gradeinteilung werden Faktoren berücksichtigt, die einen Hinweis auf die Progression der Erkrankung geben, um die Prognose und das Ansprechen auf eine Therapie einzuschätzen. Zusätzlich fließen in die Gradeinteilung individuelle Patientenfaktoren wie Rauchen oder die metabolische Kontrolle eines Diabetes mellitus mit ein (Tonetti et al. 2018). Klinische Befunde wie erhöhte Sondierungstiefen, klinischer Attachmentverlust, Rezessionen aber auch Knochenabbau im Röntgenbild zeigen die Manifestation einer schon bestehenden Parodontitis und können darauf hinweisen, dass zum Zeitpunkt der Erhebung dieser Parameter bereits ein signifikanter Schaden des parodontalen Gewebes stattgefunden hat.

Die Messgenauigkeit bei der Sondierung von parodontalen Taschen ist von verschiedenen Faktoren abhängig. Die Erfahrung des Behandlers, der Entzündungsgrad (Grossi et al. 1996), der Sondendruck, der Anstellwinkel der Sonde oder Ablesefehler können das Messergebnis beeinflussen (Armitage 1995). Diese Messfehler bei der parodontalen Sondierung können vor allem in den frühen Stadien der Parodontitis zu fehlerhaften Klassifizierungen führen (Tonetti et al. 2018).

Für das frühzeitige Erkennen von aktiven parodontalen Läsionen können Biomarker in oralen Flüssigkeiten eine wichtige Ergänzung für die Diagnostik aber auch für das Monitoring während der Erhaltungsphase sein (Tonetti et al. 2018).

2.4 Speichel

2.4.1 Speichelproduktion und -zusammensetzung

Speichel ist eine komplexe und dynamische Flüssigkeit, die zu 90 % in den drei großen, paarig angelegten Speicheldrüsen (Glandula parotis, Glandula submandibularis, Glandula sublingualis) und zu 10 % in einer Vielzahl von kleinen Speicheldrüsen produziert wird. Die Gesamtspeichelmenge pro Tag variiert bei gesunden Menschen zwischen einem und eineinhalb Litern (Humphrey und Williamson 2001). Während die unstimulierte Speichelfließrate (uSFR) bei ca. 0,3 ml/min liegt, steigt sie bei Stimulation auf etwa 4 ml/min an (Dawes 1987; Iorgulescu 2009). Interindividuelle Unterschiede in der Speichelfließrate können u. a. auf den Hydratationszustand, die Medikamenteneinnahmen, den Nikotin- oder Drogenkonsum und auch auf unterschiedliche gustatorische Wahrnehmungen der Geschmacksrichtungen zurückgeführt werden. Darüber hinaus unterliegt die Speichelsekretion einem zirkadianen Rhythmus mit seinem Höhepunkt am Nachmittag

(Dawes 1972) und mit sehr niedrigen Werten während des Nachtschlafs (Schneyer et al. 1956).

Der Speichel setzt sich zu 99 % aus Wasser und einem kleinen Anteil an anorganischen und organischen Substanzen zusammen und hat einen pH-Wert zwischen 6 und 7 (Humphrey und Williamson 2001). Bei den Speicheldrüsen handelt es sich um ein tubuloazinäres System. Azinuszellen sitzen in den sekretorischen Endstücken der Drüsen und sezernieren den isotonen Primärspeichel. Dieser kann je nach Sekretionstyp serös (Glandula parotidea), mukös (Glandulae palatinae) oder sero-mukös (Glandula submandibularis und Glandula sublingualis) sein. Der Primärspeichel wird entlang des wenig wasserdurchlässigen Ausführungsgangsystems unter Resorption von Na^+ und Cl^- sowie der Absonderung von K^+ und HCO_3^- modifiziert und als hypertoner Sekundärspeichel in die Mundhöhle sezerniert. Die endgültige Speichelzusammensetzung aus den Drüsen hängt von der Sekretionsrate ab, da die Transportproteine für den Elektrolyttransport eine gewisse Zeit benötigen. So enthält der Speichel bei erhöhter Speichelfließrate weniger Natrium, aber mehr Kalium und weist eine ähnliche Zusammensetzung wie das Blutplasma auf (Holsinger und Bui 2007). Der Gesamtspeichel setzt sich aus dem Sekret der großen und kleinen Speicheldrüsen, des oberen gastrointestinalen und respiratorischen Trakts sowie aus der Sulkusflüssigkeit, Serum und Blutzellen aus oralen Wunden, Bakterien, Viren, Pilzen und ihren Metaboliten sowie aus abgeschilferten Epithelzellen und Nahrungsmittelrückständen zusammen (Kaufman und Lamster 2000; Yeh et al. 2010; Sreebny et al. 1992). Während die meisten organischen Bestandteile in den Speicheldrüsen produziert werden, gelangen viele Moleküle über Diffusion, aktiven Transport oder Ultrafiltration aus dem Blut in den Speichel (Pfaffe et al. 2011). Dementsprechend sind die meisten Blutbestandteile im Speichel präsent. Der Gesamtspeichel reflektiert daher, wie Blut, den aktuellen physiologischen Zustand des Körpers (Lee und Wong 2009) und wird auch als ‚Spiegel des Körpers‘ bezeichnet (Buzalaf et al. 2020). Die Transsudation von Plasmakomponenten in die Mundhöhle über die Sulkusflüssigkeit oder direkt über die orale Mukosa ist ein weiterer wichtiger Weg, über den die Moleküle in den Gesamtspeichel gelangen. Pro Zahn wird in einem gesunden Parodontium etwa 3 bis 8 $\mu\text{l/h}$ Sulkusflüssigkeit produziert (Goodson 2003). Die Fließrate der Sulkusflüssigkeit ist ein Marker für parodontale Entzündung und nimmt mit dem steigenden Entzündungsgrad und der Sondierungstiefe zu (Borden et al. 1977). Sie kann bei moderater Parodontitis auf etwa 20 $\mu\text{l/h}$ ansteigen, während bei stark fortgeschrittener Parodontitis Fließratenwerte bis zu 137 $\mu\text{l/h}$ gemessen wurden (Goodson 2003).

2.4.2 Speichel als diagnostisches Medium

Biomarker sind biologische Merkmale, die objektiv gemessen und als Indikatoren für physiologische oder pathologische Prozesse sowie pharmakologische Reaktionen auf therapeutische Maßnahmen evaluiert werden können (Biomarker Definitions Working Group 2001).

Da im Gesamtspeichel auch Plasma vorkommt, das überwiegend über den gingivalen Sulkus in die Mundhöhle gelangt, befinden sich auch im Speichel Biomarker, die zur Diagnostik von systemischen Erkrankungen herangezogen werden können (Oppenheim 1970; Kaufman und Lamster 2002; Korte und Kinney 2016). So dient Speichel als diagnostisches Medium u. a. zur Detektion von HIV-Antikörpern (Mortimer und Parry 1994; Yeh et al. 2010) oder als Hilfsmittel zur Überprüfung von Arzneimittelkonzentrationen im Sinne eines Therapeutischen Drug Monitorings (Patsalos und Berry 2013; Yeh et al. 2010).

Besonders attraktiv an Speichel als Untersuchungsmedium ist die einfache, kosteneffektive und nichtinvasive Probenentnahme, die im Gegensatz zur Blutentnahme weniger Stress für die Patienten bedeutet und für das medizinische Fachpersonal in Bezug auf das Übertragungsrisiko für Infektionen unbedenklicher ist. Auch stellt sich die Gewinnung einer Speichelprobe im Vergleich zur Urinprobe als weniger unangenehm für die Patienten dar. Diese Vorteile des Untersuchungsmediums führen zu einer Steigerung der Adhärenz bei medizinischen Untersuchungen vor allem bei Kindern, älteren Menschen sowie Menschen mit Behinderungen (Kaufman und Lamster 2002; Hofman 2001). Darüber hinaus ist Speichel leichter in der Handhabung und Lagerung, da er im Gegensatz zur Blutprobe nicht gerinnt. Jedoch stellt die Stabilität einer Speichelprobe trotzdem eine Herausforderung dar, da es bislang keine stabilisierende Lösung gibt, die eine vollständige Inhibition der Enzymaktivität in einer Speichelprobe gewährleisten kann (Helmerhorst et al. 2018).

Einer der limitierenden Faktoren in der Speicheldiagnostik ist die Mundtrockenheit. Während Xerostomie das subjektive Gefühl von Mundtrockenheit bezeichnet, beschreibt die Hyposalivation den objektiven Nachweis einer reduzierten Speichelfließrate. Mundtrockenheit wird hauptsächlich durch die Einnahme von Medikamenten, Bestrahlungstherapie des Hals- und Kopfbereichs oder durch das Sjögren-Syndrom, eine chronisch verlaufende Autoimmunerkrankung, verursacht (Delli et al. 2014).

Eine weitere Herausforderung stellt die starke Verdünnung des Plasmas nach Vermischung mit dem Speichel in der Mundhöhle dar; eine Verdünnung mindestens um den Faktor 1000 wird angenommen (Helmerhorst et al. 2018). Zudem gibt es starke interindividuelle Unterschiede im Anteil des Plasmas am Gesamtspeichel (Helmerhorst et al. 2018). Die Menge von Plasma im Speichel ist u. a. abhängig von der Anzahl der vorhandenen Zähne und dem parodontalen Gesundheitszustand (Terrapon et al. 1996).

2.4.3 Speicheldiagnostik in der Parodontologie

Der Speichel enthält eine Vielzahl von potenziellen Analyten zur Diagnose und zum Monitoring vor allem von oralen Erkrankungen wie Karies, Parodontitis aber auch Mundhöhlenkarzinome, da er ein Reservoir für Produkte der betroffenen oralen Strukturen darstellt. Die Sulkusflüssigkeit reflektiert die Krankheitsaktivität des Parodontiums eines einzelnen Zahns oder einer Zahnfläche. Die Gewinnung von Sulkusflüssigkeit ist jedoch mit technischen Schwierigkeiten verbunden, die erfahrenes Fachpersonal bedarf. Ebenso ist die Gewinnung von Sulkusflüssigkeit zeitaufwendig und es können nur kleine Volumen gesammelt werden. Da die Sulkusflüssigkeit ein Teil des Gesamtspeichels ist, eignet sich dieser als Untersuchungsmedium insbesondere für Parodontitis (Kaufman und Lamster 2000). Vor allem unstimulierter Gesamtspeichel besitzt großes Potenzial als Untersuchungsmedium für Biomarker. Während stimulierter Speichel je nach Art und Intensität der Stimulation große Schwankungen in seiner Zusammensetzung zeigt, entfällt dieser Nachteil beim unstimulierten Speichel weitgehend (Proctor 2016).

Zu den im Speichel vorhandenen Biomarkern für Parodontitis gehören u. a. wirtseigene Enzyme, Immunglobuline und andere Proteine, wirtseigene Zellen, Hormone, Bakterien und Bakterienbestandteile, Ionen und flüchtige Bestandteile des Speichels, wie z. B. Hydrogensulfid (Buzalaf et al. 2020; Kaufman und Lamster 2000). Entsprechend der Pathogenese parodontaler Erkrankungen können unterschiedliche Biomarker Hinweise auf Entzündung, parodontalen Gewebeabbau und Knochenstoffwechsel liefern (Korte und Kinney 2016; Zhang et al. 2009).

Im Speichel detektierbares Hämoglobin (Hb) ist z. B. ein Zeichen parodontaler Entzündungsaktivität, da es einen indirekten Nachweis für Zahnfleischblutungen darstellt (Nam et al. 2015; Kopczyk et al. 1995). Kopczyk et al. (1995) untersuchten die Eignung eines kommerziell erhältlichen Guajak-Tests, ein einfaches Testverfahren zum Nachweis von okkultem Blut im Stuhl, als Screeninginstrument für Parodontitis mit Speichel als Untersuchungsmedium. Im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe konnte bei gingivaler Entzündung vermehrt okkultes Blut im Speichel über den Nachweis von Hb nach Stimulation der Blutung durch Zähneputzen nachgewiesen werden (Kopczyk et al. 1995). Auch die Aussagekraft eines zur Urinanalyse verwendeten Teststreifens, Hemastix®, wurde zur Detektion des von Erythrozyten stammenden Hämoglobins sowie der von Leukozyten stammenden Peroxidase im gingivalen Sulkus bei Patienten mit Gingivitis untersucht (Tenovuo und Anttonen 1978). Tenovuo und Anttonen (1978) stellten bei den Untersuchungen eine stark signifikante bzw. eine signifikante Korrelation zwischen dem Gingiva-Index bzw. dem gingivalen Blutungsindex und den Ergebnissen des Teststreifens fest. Auch Maeng et al. (2016) konnten in einer weiteren Studie zeigen, dass eine erhöhte Konzentration von

Hämoglobin im Speichel in Kombination mit einem Selbstbeurteilungsfragebogen eine nützliches Screeningverfahren für Parodontitis darstellt.

Erhöhte Konzentrationen von Gesamtprotein und Albumin im Speichel gelten ebenfalls als Biomarker der exsudativ-entzündliche Reaktion bei Gingivitis und Parodontitis (Henskens et al. 1993; Gonçalves et al. 2011). Albumin gelangt als Serumultrafiltrat über den gingivalen Sulcus in die Mundhöhle (Oppenheim 1970) und ist eine Folge der im entzündlichen gingivalen Gewebe entstehenden Vaskulitis (Henskens et al. 1993; Schenkels et al. 1995). Der Albuminspiegel im Speichel wird auch bei anderen oralen und systemischen Erkrankungen als Biomarker herangezogen. Während ein niedriger Albuminspiegel im Speichel mit Karies assoziiert wird (Hegde et al. 2014), wird bei Patienten mit oralem Plattenepithelkarzinom ein erhöhter Albuminspiegel beobachtet (Shpitzer et al. 2007). Bei medizinisch kompromittierten Patienten, wie Patienten mit Immunsuppression und Bestrahlungstherapie wurden ebenfalls erhöhte Konzentrationen von Albumin im Speichel als Folge einer Mukositis nachgewiesen (Izutsu et al. 1981).

Auch Stickstoffmonoxid (NO) ist ein Biomarker der entzündlichen Reaktion des parodontalen Gewebes (Reher et al. 2007; Parwani et al. 2012). Endotoxine, z.B. LPS, und Zytokine, z.B. Interleukin-1 und Tumor-Nekrosefaktor- α , induzieren die Freisetzung von NO durch Makrophagen und neutrophile Granulozyten (Rausch-Fan und Matejka 2001). Die zytotoxische und bakteriotoxische Wirkung hoher NO-Konzentrationen spielen eine wichtige Rolle bei der unspezifischen Immunantwort des Wirts. Die sehr hohe Freisetzung von NO kann jedoch auch durch verschiedene Mechanismen, wie beispielsweise die Aktivierung von Cyclooxygenasen oder Metalloproteinasen, zur parodontalen Gewebedegradation beitragen (Menaka et al. 2009). In biologischen Flüssigkeiten wird Stickstoffmonoxid innerhalb weniger Sekunden zu Nitrit und Nitrat oxidiert (Moncada und Higgs 1993). Nitrit- und Nitrat-Konzentrationen im Speichel können dementsprechend zum indirekten Nachweis von NO herangezogen werden (Reher et al. 2007). Erhöhte Konzentration von Nitrit im Speichel sind mit Gingivitis und Parodontitis assoziiert (Poorsattar Bejeh-Mir et al. 2014; Parwani et al. 2012; Reher et al. 2007). Darüber hinaus gibt es Parwani et al. (2012) zufolge einen linearen Zusammenhang zwischen der indirekt über Nitrit nachgewiesenen NO-Konzentration im Speichel und der Schwere der parodontalen Erkrankung.

Die im Speichel vorhandenen zellulären Bestandteile gehören ebenfalls zu den untersuchten Biomarkern für die Diagnose oraler Erkrankungen. Neutrophile Granulozyten sind mit 50 bis 70 % die häufigsten aller zirkulierenden Leukozyten im Blut von Erwachsenen und dienen als wichtiger Teil der angeborenen Immunabwehr, also der Identifikation und Zerstörung von Mikroorganismen (Mayadas et al. 2014). Entsprechend markieren neutrophile Granulozyten die exsudativ-entzündliche Reaktion bei Gingivitis und Parodontitis. Nicu et al. (2018)

untersuchten anhand von oralen Spülproben mit steriler Kochsalzlösung die Anzahl, den Aktivitätsstatus sowie Apoptosen von oralen neutrophilen Granulozyten von Patienten mit unbehandelter Parodontitis und verglichen sie mit den Werten von parodontal gesunden Individuen. Die Ergebnisse dieser Studie zeigten eine signifikant erhöhte Anzahl von oralen neutrophilen Granulozyten bei Patienten mit unbehandelter Parodontitis im Vergleich zu der Kontrollgruppe. Auch andere Untersuchungen konnten eine erhöhte Anzahl von neutrophilen Granulozyten in oralen Flüssigkeiten bei Individuen mit Gingivitis und Parodontitis nachweisen (Bender et al. 2006; Bhadbhade et al. 2012). Dieser Anstieg in der Anzahl der neutrophilen Granulozyten bei Patienten mit Parodontitis kann mit der Erhöhung des PISA-Scores (Periodontal Inflamed Surface Area), einer Zunahme der gesamten entzündeten parodontalen Taschenoberfläche erklärt werden (Nesse et al. 2008; Nicu et al. 2018).

Zu den Markern des parodontalen Gewebeabbaus zählen u. a. Matrix-Metalloproteinasen (MMPs). In der Kohortenstudie von Ebersole et al. (2013) wurde ein signifikanter Unterschied zwischen den Speichelkonzentrationen der Marker Interleukin-1 β , Interleukin-6 und MMP-8 von parodontal gesunden und parodontal erkrankten Individuen festgestellt. MMPs sind Proteinase, die an zahlreichen wichtigen physiologischen Umbauprozessen der extrazellulären Matrix, wie z. B. an Wachstums- und Wundheilungsprozessen sowie an entzündlicher oder maligner Gewebeerstörung, beteiligt sind. MMPs werden entsprechend ihres Substrats u. a. in Kollagenasen, Gelatinasen und Stromalysine eingeteilt. Da die extrazelluläre Matrix des Parodontiums zum Großteil aus Kollagen Typ I gebildet wird, fand vor allem die MMP-8 (Kollagenase Typ II) in der Parodontologie große Beachtung. Erhöhte Konzentrationen von MMP-8 sind bei parodontal erkrankten Patienten im Speichel (Ebersole et al. 2015), in der Sulkusflüssigkeit (Mäntylä et al. 2003) und in gingivalen Gewebeproben aus parodontalen Taschen mit einer ST > 6 mm nachweisbar (Zhu et al. 2019). MMPs werden von Inhibitoren (tissue inhibitors of matrix metalloproteinases, TIMPs) kontrolliert und gehemmt. Ein Ungleichgewicht zwischen den MMPs und ihren Inhibitoren wird für die parodontale Gewebsdestruktion verantwortlich gemacht (Gursoy et al. 2010). Im Speichel enthaltene MMP-8 gilt als einer der vielversprechendsten Biomarker in der Früherkennung von Parodontitis. Die MMP-8-Konzentration in der Sulkusflüssigkeit oder im Gesamtspeichel ist mit dem Schweregrad der Parodontitis assoziiert (Miller et al. 2006; Sorsa et al. 2004; Zhu et al. 2019). Durch Bestimmung der MMP-8-Konzentration in der Sulkusflüssigkeit können Patienten identifiziert werden, die ein erhöhtes Risiko für progrediente destruktive parodontale Abbauprozesse aufweisen oder eine schlechte Prognose nach einer Standardtherapie haben (Leppilähti et al. 2015). Mit dem PerioSafe® (dentognostics GmbH) und dem Perio-Marker® aMMP-Schnelltest (Hager & Werken GmbH & Co. KG) stehen heute Tests für den quantitativen Nachweis von aktiven MMP-8 im Speichel zur Verfügung.

Auch für die Phase des Knochenstoffwechsels wurden Parameter im Speichel untersucht. Während der Parodontitis kommt es zu einer Störung des physiologischen Gleichgewichts von Knochenaufbau und -abbau. An diesem Prozess nehmen der Transmembranrezeptor Receptor Activator of NF- κ B (RANK), der sich auf der Oberfläche von Präosteoklasten und Osteoklasten befindet, sowie sein Ligand Receptor Activator of NF- κ B Ligand (RANKL) teil. Sie wirken am Knochenabbau mit, indem die Bindung von RANKL an RANK zu einer Differenzierung von Präosteoklasten zu reifen Osteoklasten und einer Aktivitätssteigerung der Zellen führt. Weiterhin nimmt aber auch das Regulatorprotein Osteoprotegerin (OPG) hier eine Schlüsselrolle ein (Bartold et al. 2010). OPG, der natürliche Inhibitor dieses Reifeprozesses, blockiert die Bindung von RANKL an RANK und hemmt somit die Osteoklastogenese (Bartold et al. 2010). In den Speichelproben von Patienten mit Parodontitis wurde im Vergleich zu parodontal gesunden Individuen eine erhöhte RANKL-Konzentration sowie ein erhöhter RANKL/OPG-Quotient, d. h. die RANKL-Konzentration überwiegt der OPG-Konzentration, nachgewiesen (Teodorescu et al. 2019).

Auch bei der Beurteilung von Risikofaktoren für die Entstehung und Progression einer Parodontitis kann Speichel als Untersuchungsmedium eine wichtige Rolle einnehmen. Abikshyeet et al. (2012) verglichen in ihrer Studie Nüchtern-Glucosespiegel im Speichel und präprandiale Blutzuckerwerte von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und einer gesunden Kontrollgruppe. Abikshyeet et al. (2012) stellten in beiden Gruppen eine positive Korrelation zwischen den Glukosewerten im Speichel und im Blut sowie statistisch signifikant höhere Glucosespiegel im Speichel von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 verglichen mit der Kontrollgruppe fest. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass der Glucosespiegel im Speichel ein relevanter Biomarker für die Diagnostik sowie das Monitoring von Diabetes mellitus sein kann.

Verschiedene Untersuchungen belegen, dass die Diagnosegenauigkeit der Biomarker durch ihre Kombination verbessert werden kann (Ebersole et al. 2015; Ramseier et al. 2009). Ebersole et al. (2015) haben die Konzentrationen mehrerer Biomarker, darunter MMP-8 und Interleukin-1 β , im Gesamtspeichel von Patienten mit Gingivitis sowie Parodontitis untersucht und mit einer Kontrollgruppe verglichen. Diese Untersuchung kam zu dem Ergebnis, dass alle untersuchten Biomarker für die Identifikation von Patienten in den drei Untersuchungsgruppen geeignet waren und die Diagnosegenauigkeit nach der Kombination dieser Biomarkern gesteigert werden konnte (Ebersole et al. 2015).

3 Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

Im Rahmen der vorliegenden Pilotstudie wurden 124 Patienten, 81 Frauen und 43 Männer, untersucht. Von allen Patienten lag eine schriftliche Einwilligungserklärung vor.

Das Vorhandensein von mindestens vier Zähnen je Kiefer war die Voraussetzung für den Einschluss in die Studie. Patienten mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer oralen Mukositis, die zu einer Veränderung der Speichelprobe führen kann, wurden aus dieser Pilotstudie ausgeschlossen (Izutsu et al. 1981). Dazu zählen u. a. Patienten mit stark reduziertem Allgemeinzustand, Fehlfunktionen des Immunsystems, schweren Autoimmunerkrankungen oder Patienten, die sich in Chemotherapie befinden. Auch Patienten mit motorisch und/oder mentalen Funktionsbeeinträchtigungen wurden aufgrund reduzierter Adhärenz für den in dieser Pilotstudie durchzuführenden Speichelttest ausgeschlossen. Weitere Ausschlusskriterien wurden wie folgt definiert:

- sich im Durchbruch befindende und/oder kariöse Zähne
- Dauertherapie mit Immunsuppressiva
- Dauertherapie mit Antikoagulanzen
- Patienten mit erforderlicher Endokarditisprophylaxe
- tägliche Anwendung von oralen Antiseptika
- Einnahme von Antibiotika in den letzten sechs Wochen
- systematische Parodontitistherapie in den letzten drei Monaten
- Patienten ohne eindeutige Zuteilung zu einer Untersuchungsgruppe anhand der PSI-Codes.

3.2 Studienaufbau

Vor der Aufnahme in die Studie wurden die Patienten in einer getrennten Sitzung ausführlich über das Ziel, den Aufbau sowie den Ablauf der Pilotstudie informiert und bekamen die Informationsschrift, den Anamnesebogen mit allgemeiner und spezieller Anamnese sowie die Einwilligungserklärung (siehe Anhang) ausgehändigt. Nach Einholung des schriftlichen Einverständnisses wurde am Tag der Untersuchung zuerst eine Speichelprobe im Spuckverfahren abgegeben und umgehend instrumentell ausgewertet. Im Anschluss erfolgte die Erhebung der klinischen Untersuchungsparameter zur Beurteilung des dentalen und parodontalen Gesundheitszustands der Patienten.

3.3 Untersuchungsgruppen

Anhand des PSI wurde das Patientenkollektiv in drei Gruppen unterteilt, Patienten mit gesundem Parodontium (Gruppe A), Patienten mit Gingivitis (Gruppe B) und Patienten mit Parodontitis (Gruppe C). Die Gruppe A diente als Kontrollgruppe. Als Kriterium für die Einteilung in die Patientengruppe mit gesundem Parodontium (Gruppe A) wurden mindestens drei Sextanten mit einem PSI-Code von 0 festgelegt. Patienten die mindestens vier Sextanten mit einem PSI-Code von 1 oder 2 hatten, wurden der Patientengruppe mit Gingivitis (Gruppe B) zugeordnet. Die Patienten mit Parodontitis (Gruppe C) wiesen mindestens vier Sextanten mit einem PSI-Code von ≥ 3 auf.

3.4 Datenerfassung

3.4.1 Erhebung der klinischen Parameter

3.4.1.1 Der Parodontale Screening Index

Der PSI wurde zur Erfassung des parodontalen Zustands der Studienteilnehmer und zur Zuordnung der Patienten in die Untersuchungsgruppen erhoben.

Der PSI dient der Früherkennung von parodontalen Erkrankungen und gehört heute zur allgemeinzahnärztlichen Routineuntersuchung. Nach der Einteilung des Gebisses in Sextanten erfolgt die Erhebung des PSI mittels einer stumpfen Parodontalsonde (WHO-Sonde), mithilfe derer, unter Berücksichtigung weiterer Auffälligkeiten (wie z. B. Reizblutung), die Sondierungstiefe (ST) gemessen, sowie Zahnstein, Konkrememente und defekte Restaurationsränder erfasst werden. Weisheitszähne werden bei der Messung nicht berücksichtigt. Der höchste Wert eines Sextanten wird im Befundbogen notiert. Die klinische Definition der Codes sowie die daraus abgeleiteten möglichen Diagnosen lautet wie folgt:

- Code 0 ST < 3,5 mm; gesund
- Code 1 ST < 3,5 mm; Reizblutung auf Sondierung; Gingivitis
- Code 2 ST < 3,5 mm; supra- und subgingivaler Zahnstein, defekte Restaurationsränder (Reizblutung möglich); Gingivitis
- Code 3 ST 3,5 – 5,5 (supra- und subgingivaler Beläge und/oder defekte Restaurationsränder, Reizblutung möglich); Parodontitis
- Code 4 ST > 5,5 (supra- und subgingivaler Beläge, defekte Restaurationsränder sowie Reizblutung möglich); Parodontitis (Rukat und Kielbassa 2004; Deutsche Gesellschaft für Parodontologie e. V. 2021).

3.4.1.2 DMF-T-Index

Der DMF-T-Index wurde zur Registrierung des Ist-Zustands des Gebisses und Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien erhoben. Der DMF-T-Wert zeigt die Anzahl der nicht mehr naturgesunden Zähne und ist die Summe aller Zähne (T, teeth) des bleibenden Gebisses, die kariös (D, decayed), fehlend (M, missing) und gefüllt (F, filled) sind (Klein et al. 1938).

3.4.1.3 Approximalraum-Plaque-Index nach Lange

Der Approximalraum-Plaque-Index (API) wurde zur Bewertung des Mundhygienezustands der Patienten erhoben. Der API erfasst die Plaqueakkumulation im Approximalraum. Nach Anfärben der Plaque oder Überprüfung des Vorhandenseins von Plaque durch flächenhaftes Ausstreichen der approximalen Zahnoberfläche wird mit einer Ja- oder Nein-Entscheidung beurteilt, ob sich Plaque im Interdentalraum befindet (Kleber 2005; Lange et al. 1977). In der vorliegenden Pilotstudie wurde auf das Anfärben zur Erhebung des API verzichtet. Die approximale Plaqueakkumulation wird im ersten und dritten Quadranten von oral, in den übrigen von lingual beurteilt. Das Ergebnis des API wird anhand der nachfolgenden Formel ermittelt und in Prozent angegeben (Lange et al. 1977):

$$\text{API (in \%)} = \frac{\sum \text{positive Plaquemessungen}}{\sum \text{Approximalraum-Messpunkte}} \times 100$$

Entsprechend folgenden Wertebereichen wird der Mundhygienezustand der Patienten eingeteilt (Lange 1986):

- 100 – 70 % unzureichende Mundhygiene
- 70 – 35 % mäßige Mundhygiene
- 35 – 25 % ausgezeichnete Mundhygiene
- < 25 % optimale Mundhygiene.

3.4.1.4 Modifizierter Sulkus-Blutungs-Index

Zur Erfassung des Entzündungsgrades der Gingiva diente der modifizierte Sulkus-Blutungs-Index (SBI). Das Vorhandensein einer Blutung nach Sondierung mit einer stumpfen Parodontalsonde wird für jeden Zahn in Form einer Ja-/Nein-Entscheidung dokumentiert. Die Sondierung erfolgt im ersten und dritten Quadranten von oral, im zweiten und vierten Quadranten von vestibulär. Der SBI wird nach folgender Formel errechnet (Lange 1986):

$$\text{SBI (in \%)} = \frac{\sum \text{positive Blutungsmesspunkte}}{\sum \text{Approximalraum-Messpunkte}} \times 100$$

Der Index wird wie folgt interpretiert (Lange 1986):

- SBI > 50 % starke und generalisierte Entzündung des Parodontiums
- SBI 20 – 50 % mittelschwere Gingivitis mit Behandlungsbedarf
- SBI 10 – 20 % schwache Gingivitis
- SBI < 10 % klinische Normalität.

3.4.2 Untersuchung der Speichelproben

3.4.2.1 Speichelprobenentnahme

Alle Studienteilnehmer wurden im Vorfeld mündlich sowie schriftlich in der Patientenaufklärung darüber informiert, dass sie eine Stunde vor der Speichelgewinnung auf Essen, Trinken (Wasser ausgeschlossen), Rauchen und auf Mundhygienemaßnahmen verzichten sollen. Für die Abgabe der Speichelprobe wurden die Patienten gebeten, sich im aufrechten Sitz, mit leicht nach vorn geneigten Kopf und offenen Augen zu platzieren (Navazesh 1993). Über einen Zeitraum von fünf Minuten wurde der Speichel im Spuckverfahren gesammelt (Navazesh 1993). Dazu wurden die Patienten instruiert, den Speichel im Bereich des Mundbodens zu sammeln und diesen dann direkt in einen skalierten Probebehälter zu spucken (Bellagambi et al. 2020; Saccardin et al. 2017). Während der Speichelgewinnung sollte auf Schlucken und orofaziale Bewegungen verzichtet werden, gleichzeitig wurde auf eine ruhige Atmosphäre geachtet. Im Anschluss wurde zunächst zur Bestimmung der unstimulierten Speichelfließrate das Volumen des gewonnenen Speichels anhand des skalierten Probenbehälters abgelesen und dann umgehend auf den Teststreifen aufgetragen und ausgewertet.

3.4.2.2 Analyse der Speichelprobe

Zur Auswertung der Speichelproben wurden der zur Urinanalyse gebräuchliche Schnelltest Combur¹⁰Test[®] UX Teststreifen von Roche Diagnostics GmbH verwendet (Abb. 2). Dieser dient dem Nachweis von Dichte, pH-Wert, Leukozyten (LEU), Nitrit (NIT), Protein (PRO), Glucose (GLU), Ketonkörper, Urobilinogen, Bilirubin, sowie Erythrozyten/Hämoglobin (Hb). Zur Bearbeitung der Haupt- und Nebenfragestellungen wurden die Parameter Dichte, pH-Wert, LEU, NIT, PRO, GLU und Hb in der statistischen Auswertung berücksichtigt. Der Gallenfarbstoff Bilirubin sowie sein Abbauprodukt Urobilinogen und Ketonkörper gelten nicht als für Parodontitis relevante Marker und wurden in dieser Pilotstudie nicht in die statistische Auswertung eingeschlossen.



Abbildung 2 Combur¹⁰Test[®] UX Teststreifen

Nach der Probenentnahme wurde zuerst das Volumen der Speichelprobe anhand des skalierten Messbechers zur Bestimmung der unstimulierten Speichelfließrate (uSFR) abgelesen. Im Anschluss wurde mit einer Pipette (6,0 ml) der Speichel auf einen Teststreifen aufgetragen (Abb. 3). Dabei wurde darauf geachtet, dass alle Testfelder mit Speichel benetzt wurden. Nach Abstreifen der seitlichen Kante zur Entfernung von Überschüssen wurde der Teststreifen zur Auswertung in den beweglichen Schlitten des Urisys 1100® (Abb. 4) eingelegt und instrumentell ausgewertet.

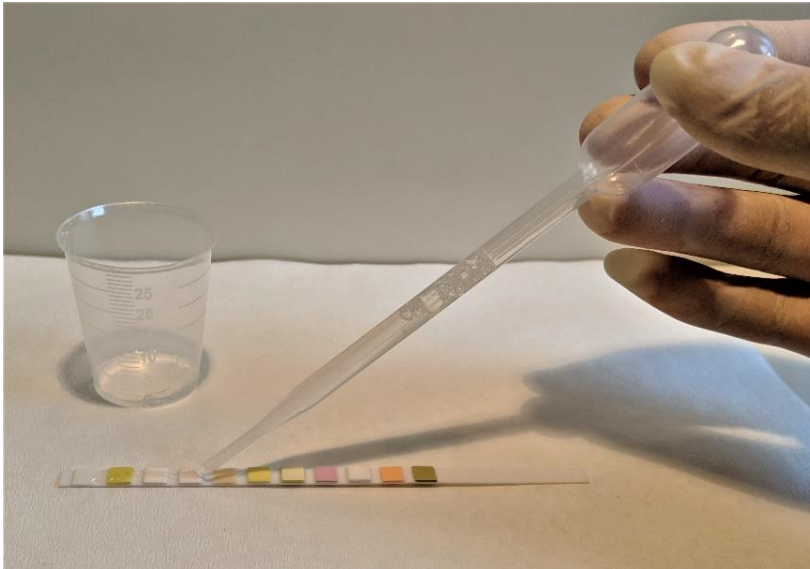


Abbildung 3 Speichelprobenverarbeitung



Abbildung 4 Urisys 1100®

Der Zehnfach-Teststreifen Combur¹⁰Test® UX zur semiquantitativen Auswertung der Parameter funktioniert nach folgenden Analyseprinzipien:

Das Testfeld Dichte gibt diese in den Wertebereichen 1.000, 1.005, 1.010, 1.015, 1.020, 1.025, 1.030 g/ml an (Roche Diagnostics 2020). Das Ergebnis beruht auf der Erfassung der Ionenkonzentration. Die Anwesenheit von Kationen führt zu einer Freisetzung von Protonen durch einen Komplexbildner (Roche Diagnostics 2014). Diese wiederum führen zu einem Farbumschlag des Indikators von Blau über Blaugrün nach Gelb.

Die Bestimmung des pH-Wertes erfolgt durch die Kombination der drei Indikatorfarbstoffe Methylrot, Bromthymolblau und Phenolphthalein (Roche Diagnostics 2014). Die Farbabstufung von Orange über Gelb/Grün nach Blau gibt den pH-Bereich von 5 bis 9 wieder (Roche Diagnostics 2014).

Der Nachweis von LEU beruht auf der Esterase-Aktivität von Granulozyten. Durch die Spaltung eines Indoxylesters durch die Granulozyten-Esterase wird Indoxyl freigesetzt. Dieses reagiert mit einem Diazoniumsalz und führt somit zu Entstehung eines violetten Farbstoffs (Roche Diagnostics 2014). Der Parameter LEU wird in den Ergebniswerten negativ, 25, 100 oder 500 Leukozyten pro µl angegeben (Roche Diagnostics 2020).

Der Nachweis des Parameters NIT erfolgt dichotom (positiv, negativ) und über das Prinzip der Griess'schen Probe. Die Anwesenheit von Nitrit hat eine rosa bis rote Verfärbung des Testfeldes zur Folge (Roche Diagnostics 2014).

Das Testfeld PRO ist besonders empfindlich auf Albumin. Die Nachweisreaktion beruht auf dem sogenannten Eiweißfehler von pH-Indikatoren (Roche Diagnostics 2014). Der Parameter PRO wird in den Ergebniswerten negativ, 25, 75, 150 oder 500 mg/dl angegeben (Roche Diagnostics 2020).

Der Parameter GLU wird mittels des Glucose-Oxidase-Test nachgewiesen und kann die Ergebniswerte normal, 50, 100, 300 und 1000 mg/dl annehmen (Roche Diagnostics 2014; Roche Diagnostics 2020).

Der Nachweis von Hb funktioniert mit Hilfe des roten Blutfarbstoffs Hämoglobin. Die Peroxidase-Aktivität des Hämoglobins oder auch Myoglobins katalysiert die Oxidation des Farbindikators (Roche Diagnostics 2014). Der dabei entstehende blaugrüne Farbstoff bewirkt den grünen Farbumschlag auf dem gelben Testfeld (Roche Diagnostics 2014). Die Ergebniswerte negativ, 10, 25, 50 oder 150 Erythrozyten pro µl können abgebildet werden (Roche Diagnostics 2020).

Um Fehler durch eine visuelle Auswertung der Teststreifen zu vermeiden, wurde die Auswertung mit Hilfe des Analysegeräts Urisys 1100® des Herstellers

Roche Diagnostics GmbH durchgeführt. Durch die instrumentelle Auswertung wurde sichergestellt, dass die Analysen standardisiert, unter einheitlichen Bedingungen und zeitsparend durchzuführen waren. Um methodisch bedingten Schwankungen bei der Probenauswertung, z. B. durch Transport, Aufbewahrung, Einfrieren und Auftauen, zu minimieren, wurde unmittelbar im Anschluss an die Probengewinnung der Speichel mittels Pipette auf die Teststreifen aufgetragen und die Auswertung durch das Urisys 1100® gestartet.

Bei dem Urisys 1100® handelt es sich um ein Gerät für Einzelmessungen, welches die Teststreifen durch Reflexionsfotometrie mittels selektiver Leuchtdioden auswertet (Roche Diagnostics 2018). Das Ergebnis wird mit Sequenznummer (Seq. Nr), Geräte-ID (device ID; Dev. ID), Datum und Uhrzeit ausgedruckt (Abb. 5). Die Messung wurde in der vorliegenden Studie im ‚Normalmodus‘ durchgeführt, wobei die Inkubation der Probe, die Messung und der Ergebnisausdruck voll automatisiert verlaufen.

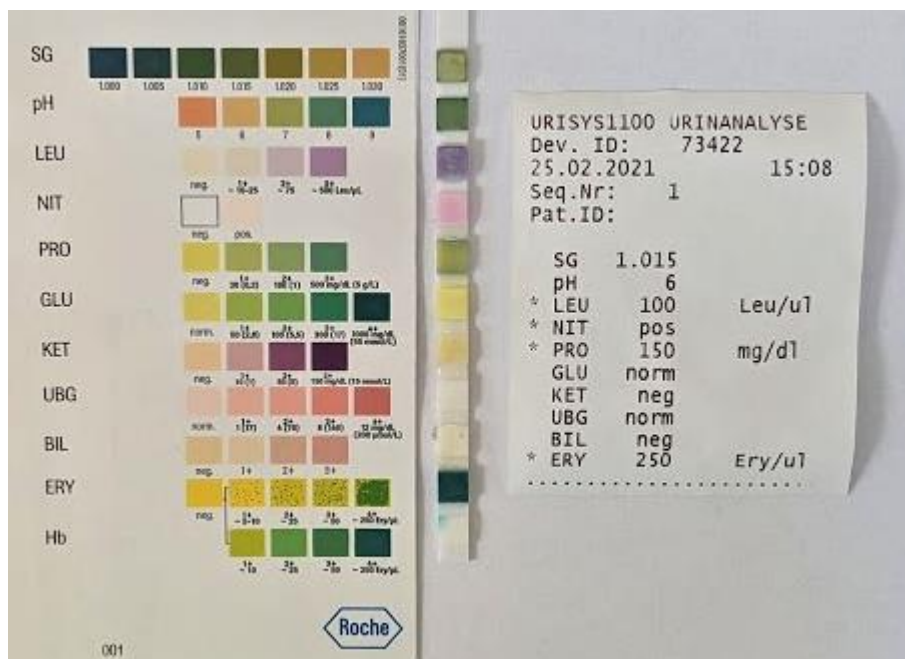


Abbildung 5 Referenzfarbtabelle, Teststreifen und Ergebnisausdruck

Ein Messzyklus dauert 70 Sekunden. Diese Messzeit sowie die Wellenlänge der LED-Lichter sind genau auf die chemische Reaktion der Messfelder abgestimmt.

Eine regelmäßige Kalibrierung ist die Voraussetzung für korrekte Messergebnisse. Das Urisys 1100® fordert alle sieben Tage eine neue Kalibrierung zur Kompensation von Alterungsprozessen der Optik und des Referenzfeldes im Schlitten an. Diese wurde mit den Kalibrationsteststreifen Control-Test M von Roche Diagnostics GmbH durchgeführt und mit einem Kalibrierungsausdruck bestätigt.

3.4.3 Datenauswertung und Statistik

Zur statistischen Auswertung wurden folgende Programme verwendet:

- IBM® SPSS® Statistics Version 27
- G*Power Version 3.1.9.6
- Microsoft® Excel.

Die statistische Auswertung erfolgte in Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik der Universitätsmedizin Mainz.

Die Fallzahl wurde im Vorfeld bestimmt und ist in folgender Annahme begründet. Bei dem Vergleich der primären Zielgrößen (LEU und Hb) der Gruppen A und C mit 40 Patienten pro Gruppe wird ein mittlerer bis starker Effekt erwartet. Werden Szenarien gebildet, die von einer pessimistischen Effektstärke von $d = 0,6$ bis zu einer optimistischen Effektstärke von $d = 0,9$ ausgehen, ist eine für diese Pilotstudie vernünftige Power zwischen 0,53 und 0,91 erreichbar (Abb. 6). Bei dem Vergleich der primären Zielgrößen zwischen den Gruppen B und C ist ein weniger starker Effekt zu erwarten. Bei einer Stichprobengröße von 80 Patienten ist bei einem mittleren Effekt und einem entsprechend vernünftigen Intervall der Effektstärke von $d = 0,4$ als pessimistischer Wert und $d = 0,7$ als optimistischer Wert eine Power von 0,21 bis 0,69 erreichbar (Abb. 6). Entsprechend wurde die Stichprobengröße auf 120 Patienten, also 40 Patienten pro Untersuchungsgruppe, festgelegt.

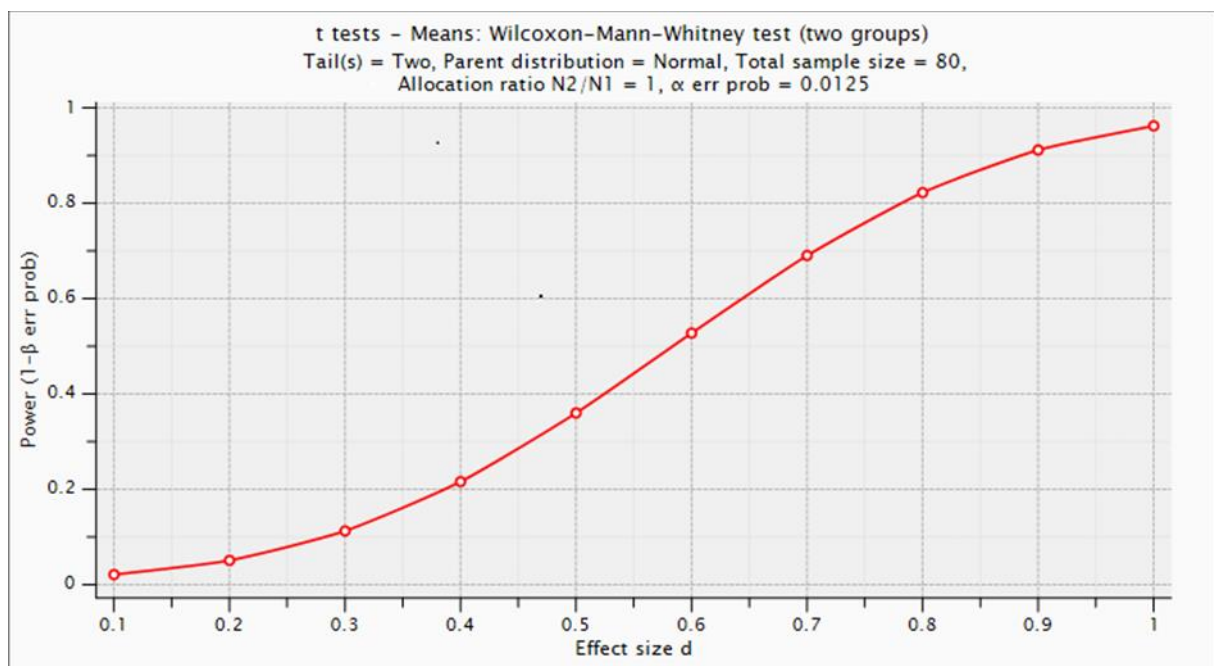


Abbildung 6 Liniendiagramm des funktionellen Zusammenhangs von Effektstärke und Power

Die deskriptive Statistik stellt die Variablen strukturiert dar. Für alle quantitativen Variablen wurden Maßzahlentabellen mit Minimum (Min), Maximum (Max), Mittelwert (MW), Median (MD), Schiefe und Standardabweichung (SA) erzeugt. Für qualitative Variablen wurden hingegen Häufigkeitstabellen generiert. Zur Veranschaulichung der Ergebnisse dienen unterschiedliche Diagramme. Die deskriptive Statistik diente hierbei auch der Plausibilitätsprüfung. Dabei wurden alle Daten auf Vollständigkeit, Richtigkeit und Konsistenz geprüft.

Die Interferenz-Statistik beinhaltet den Test auf Unterschied der mittels des kommerziellen Schnelltests detektierten primären Zielgrößen LEU und Hb im Speichel der drei Untersuchungsgruppen. Dies erfolgt anhand des Vergleichs von Gruppe A mit Gruppe C sowie von Gruppe B mit Gruppe C. Hierzu wurden die vier nachfolgenden Hypothesen aufgestellt:

1. H_0 Es gibt keinen Unterschied zwischen der, mit dem Schnelltest gemessenen, Menge an Leukozyten im Speichel bei Patienten mit Parodontitis und parodontal gesunden Patienten.
 H_1 Es gibt einen Unterschied zwischen der, mit dem Schnelltest gemessenen, Menge an Leukozyten im Speichel von Patienten mit Parodontitis und parodontal gesunden Patienten.
2. H_0 : Es gibt keinen Unterschied zwischen der, mit dem Schnelltest gemessenen Menge an Erythrozyten im Speichel von Patienten mit Parodontitis und parodontal gesunden Patienten.
 H_1 : Es gibt einen Unterschied zwischen der, mit dem Schnelltest gemessenen, Menge an Erythrozyten im Speichel von Patienten mit Parodontitis und parodontal gesunden Patienten.
3. H_0 : Es gibt keinen Unterschied zwischen der, mit dem Schnelltest gemessenen, Menge an Leukozyten im Speichel von Patienten mit Parodontitis verglichen mit Patienten mit Gingivitis.
 H_1 : Es gibt einen Unterschied zwischen der, mit dem Schnelltest gemessenen, Menge an Leukozyten im Speichel von Patienten mit Parodontitis verglichen mit Patienten mit Gingivitis.
4. H_0 : Es gibt keinen Unterschied zwischen der, mit dem Schnelltest gemessenen, Menge an Erythrozyten im Speichel von Patienten mit Parodontitis verglichen mit Patienten mit Gingivitis.

H₁: Es gibt einen Unterschied zwischen der, mit dem Schnelltest gemessenen, Menge an Erythrozyten im Speichel von Patienten mit Parodontitis verglichen mit Patienten mit Gingivitis.

Diese Hypothesen werden aufgrund der ordinal skalierten Variablen mit dem Mann-Whitney-U-Test auf statistische Signifikanz überprüft. Die Problematik des multiplen Testens wird durch die Alpha-Fehler-Kumulierung berücksichtigt. Der Alpha-Fehler wird demzufolge auf $\alpha = 0,0125$ festgelegt.

Die Korrelation zwischen den mittels des kommerziellen Schnelltest detektierten primären Zielgrößen LEU und Hb sowie den klinischen Parametern mittlerer PSI und SBI wurde anhand der Rangkorrelation nach Spearman explorativ untersucht.

Weiterhin wurde im Rahmen der explorativen Statistik mittels des Mann-Whitney-U-Tests die Variable PRO auf Unterschiede in den drei Untersuchungsgruppen untersucht. Inwiefern ein Zusammenhang zwischen dem Parameter Nitrit und den drei Untersuchungsgruppen besteht wurde explorativ mittels des Chi-Quadrat-Tests ermittelt.

Zur explorativen Untersuchung der Sensitivität und Spezifität des kommerziellen Schnelltests sowie zur Auswahl eines geeigneten Cut-off-Wertes wurde eine ROC-Analyse (Receiver Operating Characteristic) erstellt. Die Form der ROC-Kurve sowie die Fläche unterhalb der Kurve (Area Under the Curve, AUC) helfen bei der Einschätzung der Trennschärfe des Testverfahrens (Šimundić 2009). Die Beziehung zwischen der AUC und der Genauigkeit kann wie folgt ausgedrückt werden:

- AUC 0,9 – 1,0 exzellent
- AUC 0,8 – 0,9 sehr gut
- AUC 0,7 – 0,8 gut
- AUC 0,6 – 0,7 befriedigend
- AUC 0,5 – 0,6 schlecht
- AUC < 0,5 unbrauchbar (Šimundić 2009).

3.5 Ethikvotum

Die vorliegende Pilotstudie wurde durch die Ethik-Kommission der Landesärztekammer Mainz geprüft und genehmigt (2020-15499).

4 Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv

An dieser Pilotstudie nahmen insgesamt 124 Patienten teil. Das Kollektiv bestand zu 34,7 % (n = 43) aus männlichen und zu 65,3 % (n = 81) aus weiblichen Patienten. Der Altersdurchschnitt betrug $43 \pm 15,5$ Jahre. Die jüngsten Studienteilnehmer waren zum Zeitpunkt der Untersuchung 18 Jahre, der älteste 79 Jahre alt (Abb. 7).

Entsprechend dem parodontalen Gesundheitszustand wurden 44 Patienten der Gruppe A (parodontal gesund / Kontrollgruppe) und jeweils 40 Patienten der Gruppe B (Gingivitis) und der Gruppe C (Parodontitis) zugeordnet.

In der Gruppe A betrug das Durchschnittsalter $37,5 \pm 12,7$ Jahre; 68,2 % (n = 30) der Patienten waren weiblich, 31,8 % (n = 14) männlich. Die Patienten der Gruppe B hatten ein Durchschnittsalter von $38,5 \pm 14,8$ Jahren, 60 % (n = 24) waren weiblich und 40 % (n = 16) männlich. Die Gruppe C hatte mit $54,4 \pm 13,1$ Jahren den höchsten Altersdurchschnitt. 67,5 % (n = 27) der Studienteilnehmer in der Gruppe C waren weiblich, 32,5 % (n = 13) männlich.

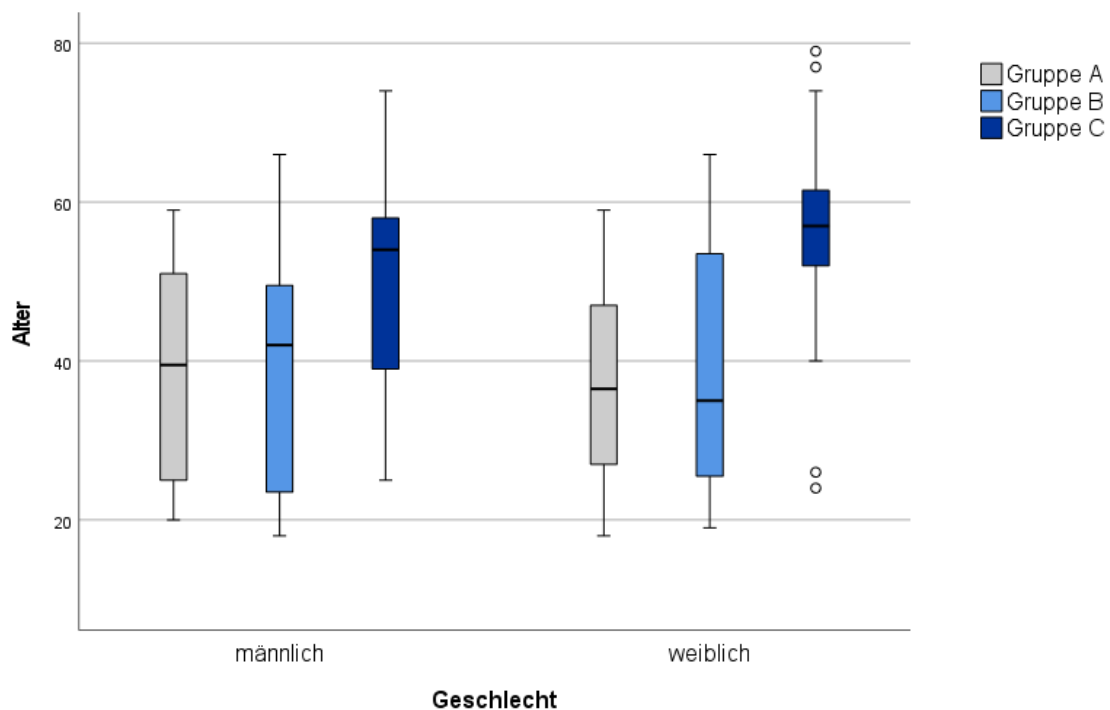


Abbildung 7 Alters- und Geschlechterverteilung in den Untersuchungsgruppen

Bezüglich des Rauchverhaltens machten Nichtraucher mit 57,3 % (n = 71) über die Hälfte des Patientenkollektivs aus, 25 % (n = 31) waren ehemalige Raucher und 17,7 % (n = 22) waren zum Zeitpunkt der Untersuchung aktive Raucher.

Von den aktiven Rauchern waren 40,9 % (n = 9) männlich und 59,1 % (n = 13) weiblich, während bei den Nichtraucher 29,6 % (n = 21) männlich und 70,4 % (n = 50) weiblich waren. Unter den ehemaligen Rauchern waren 18 (58,1 %) weibliche und 13 (41,9 %) männliche Patienten. Mit 50 % (n = 11) waren die Hälfte der aktiven Raucher der Gruppe C zuzuordnen, 31,8 % (n = 7) der aktiven Raucher waren in der Gruppe B und nur 18,2 % (n = 4) in der Gruppe A (Abb. 8). 42,3 % (n = 30) der Nichtraucher waren in der Gruppe A, 33,8 % (n = 24) in der Gruppe B und 23,9 % (n = 17) in der Gruppe C. Von den ehemaligen Rauchern waren 32,3 % (n = 10) in der Gruppe A, 29 % (n = 9) in der Gruppe B und 38,7 % (n = 12) in der Gruppe C (Abb. 8).

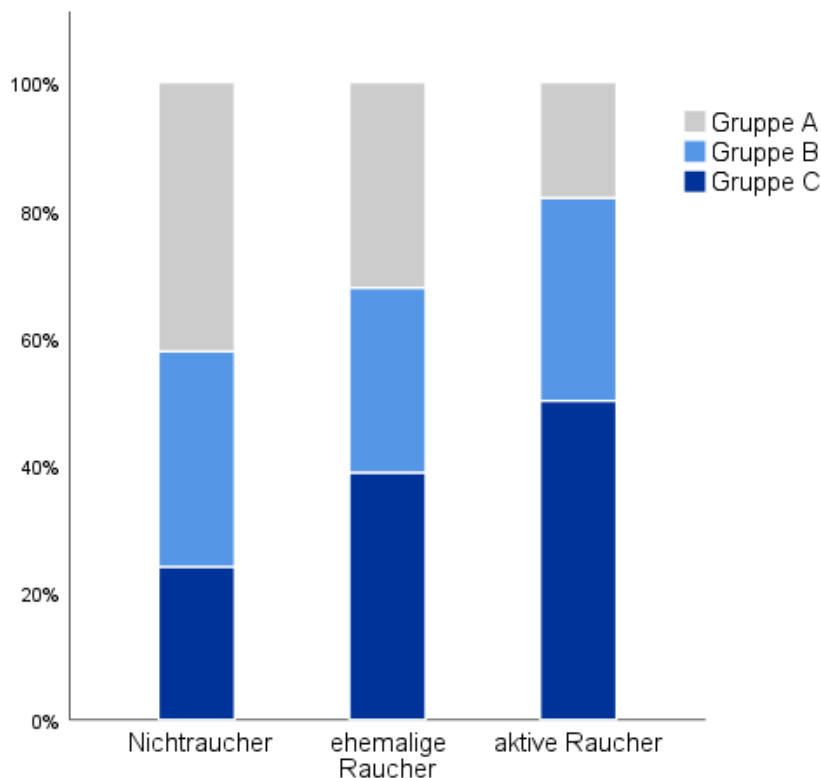


Abbildung 8 Rauchverhalten in den Untersuchungsgruppen

Die Medikamentenanamnese war bei 44,4 % des Patientenkollektivs positiv; 55,6 % der Studienteilnehmer gaben an keine Medikamente einzunehmen. In der Gruppe A gaben nur 29,5 % der Patienten an Dauermedikamente einzunehmen, während es in der Gruppe B bei 32,5 % und in der Gruppe bei C 62,5 % der Fall war. Maximal wurden acht Dauermedikamente von einem Patienten der Gruppe C eingenommen (Tab. 1).

Tabelle 1 Anzahl der eingenommenen Medikamente Mittelwert (MW), Standardabweichung (SA), Minimum (Min), Maximum (Max) und Median (MD)

		Gruppe A		Gruppe B		Gruppe C		Σ	
Anzahl der Medikamente	MW $\pm$ SA	0,34 $\pm$ 0,58		0,75 $\pm$ 1,1		1,3 $\pm$ 1,7		0,73 $\pm$ 1,2	
	Min/Max	0	2	0	6	0	8	0	8
	MD	0		0		1		0	

4.2 Klinische Parameter

4.2.1 Parodontaler Screening Index (PSI)

Anhand des Parodontalzustands, der mittels des PSI beurteilt wurde, wurden die Studienteilnehmer einer der drei Untersuchungsgruppen zugeordnet. Gruppe A zeigte im Mittel einen PSI-Code von 0,34; sieben Patienten in dieser Gruppe wiesen in allen Sextanten einen PSI-Code von 0 auf. Lediglich im Sextant V kam bei 34,1 % der Patienten dieser Gruppe ($n = 15$) ein PSI-Code von 2 vor (Abb. 9). Der durchschnittliche PSI-Code der Gruppe B lag bei 1,39. Auch in Gruppe B war im Sextant V der PSI-Code 2 mit 62,5 % am häufigsten vertreten (Abb. 10). Der mittlere PSI-Code der Gruppe C lag bei 3,1. Der PSI-Code 4 war in den Sextanten I mit 32,5 % und III mit 37,5 % am häufigsten vertreten (Abb. 11). Die Sextanten II und V zeigten bei 70 % bzw. 62,5 % der Patienten in Gruppe C eine parodontale Behandlungsbedürftigkeit (PSI-Code 3 oder 4) (Abb. 11).

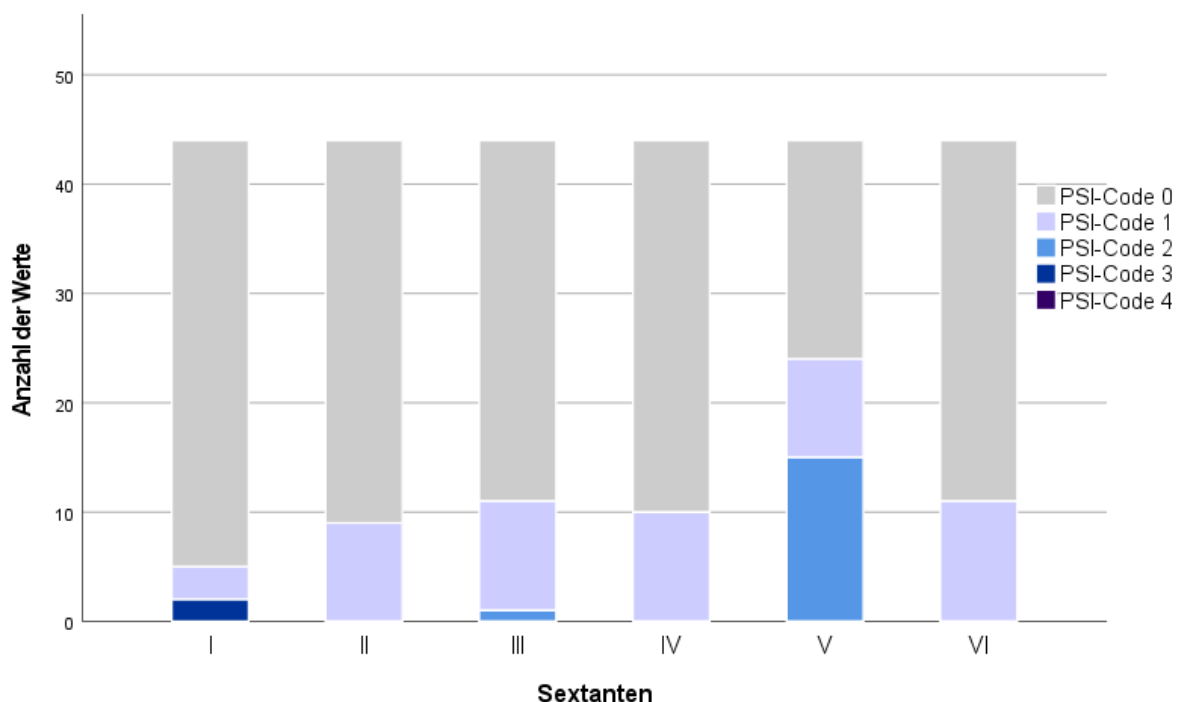


Abbildung 9 Anzahl der PSI-Codes in den Sextanten in Gruppe A (Kontrollgruppe)

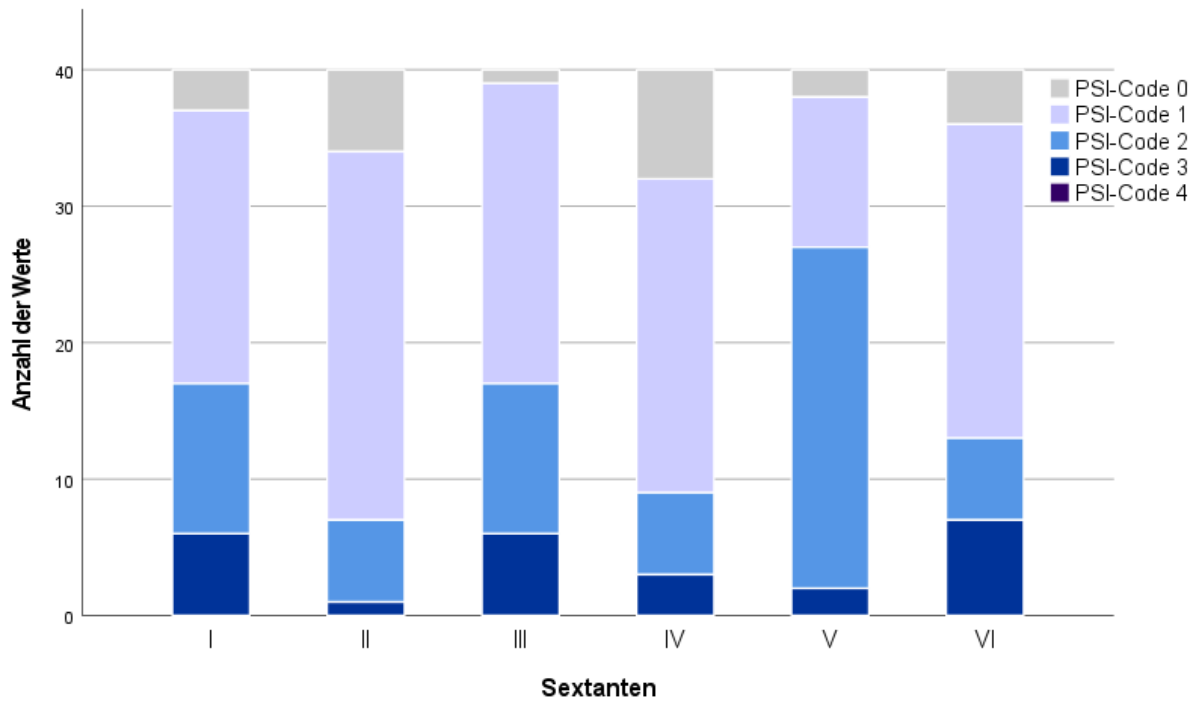


Abbildung 10 Anzahl der PSI-Codes in den Sextanten in Gruppe B (Gingivitis)

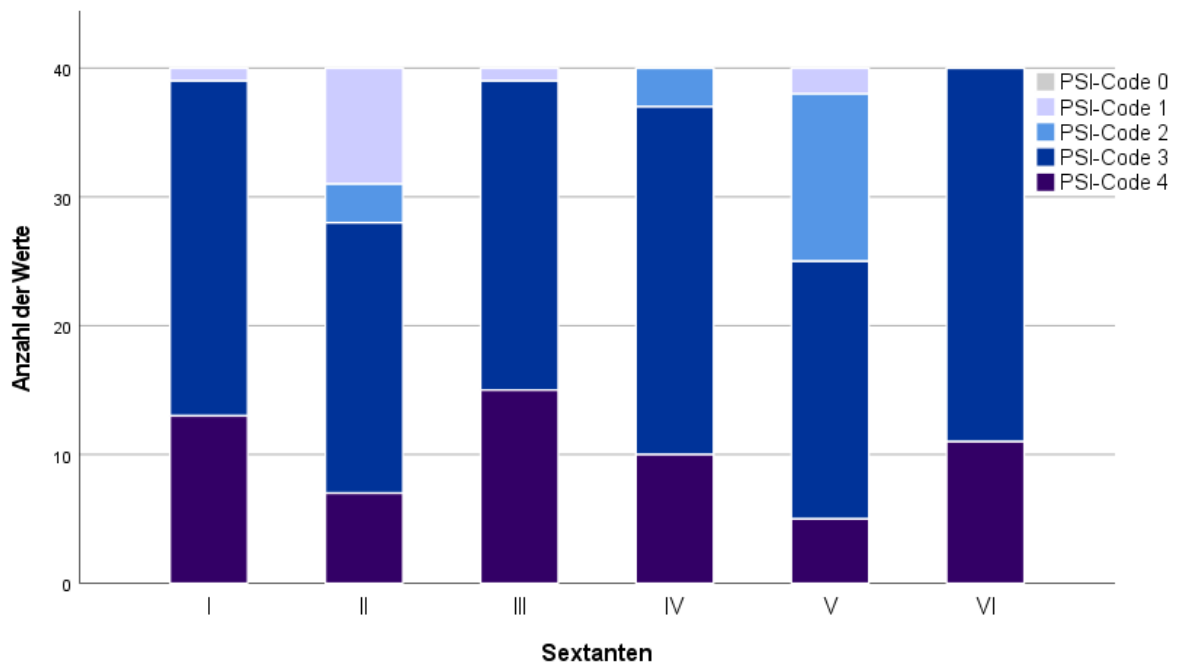


Abbildung 11 Anzahl der PSI-Codes in den Sextanten in Gruppe C (Parodontitis)

4.2.2 DMF-T-Index

Der DMF-T-Wert des gesamten Patientenkollektivs lag durchschnittlich bei $11,7 \pm 7,4$. In der Gruppe A betrug der mittlere DMF-T-Wert $7,9 \pm 6,4$, in der Gruppe B $11 \pm 6,9$ und in der Gruppe C $16,4 \pm 6,2$. Aufgrund der definierten Ausschlusskriterien gab es keine Studienteilnehmer mit kariösen Läsionen ($D-T = 0$). Der Patient mit dem höchsten DMF-T-

Wert von 28 befand sich in der Gruppe C. Der niedrigste DMF-T-Wert war 0 und kam sowohl in der Gruppe A als auch in der Gruppe B vor (Tab. 2).

Tabelle 2 DMF-T-Werte in den Untersuchungsgruppen Mittelwert (MW), Standardabweichung (SA), Minimum (Min) und Maximum (Max)

		Gruppe A		Gruppe B		Gruppe C	
DMF-T	MW $\pm$ SA	7,9 $\pm$ 6,4		11 $\pm$ 6,9		16,4 $\pm$ 6,2	
	Min/Max	0	25	0	23	3	28
D-T		0		0		0	
M-T	MW $\pm$ SA	0,4 $\pm$ 0,9		1,1 $\pm$ 2,1		3 $\pm$ 2,9	
	Min/Max	0	4	0	9	0	11
F-T	MW $\pm$ SA	7,5 $\pm$ 6		10 $\pm$ 6,1		13,4 $\pm$ 6,1	
	Min/Max	0	23	0	19	0	26

4.2.3 Approximalraum-Plaque-Index (API)

Der Mittelwert des API des gesamten Kollektivs lag bei $58,6 \pm 25,6$ % und der Median betrug 57,5 %. In der Gruppe B betrug der Median des API 67 % ($MW \pm SA = 62,8 \pm 27,0$ %), in Gruppe C 62,5 % ($MW \pm SA = 61,5 \pm 20,6$ %) und in der Gruppe A 48 % ($MW \pm SA = 52,3 \pm 27,8$ %). Der maximale API lag bei 100 % und war in allen drei Untersuchungsgruppen vertreten. Der niedrigste API lag bei 4 % und fand sich in der Gruppe A (Abb. 12).

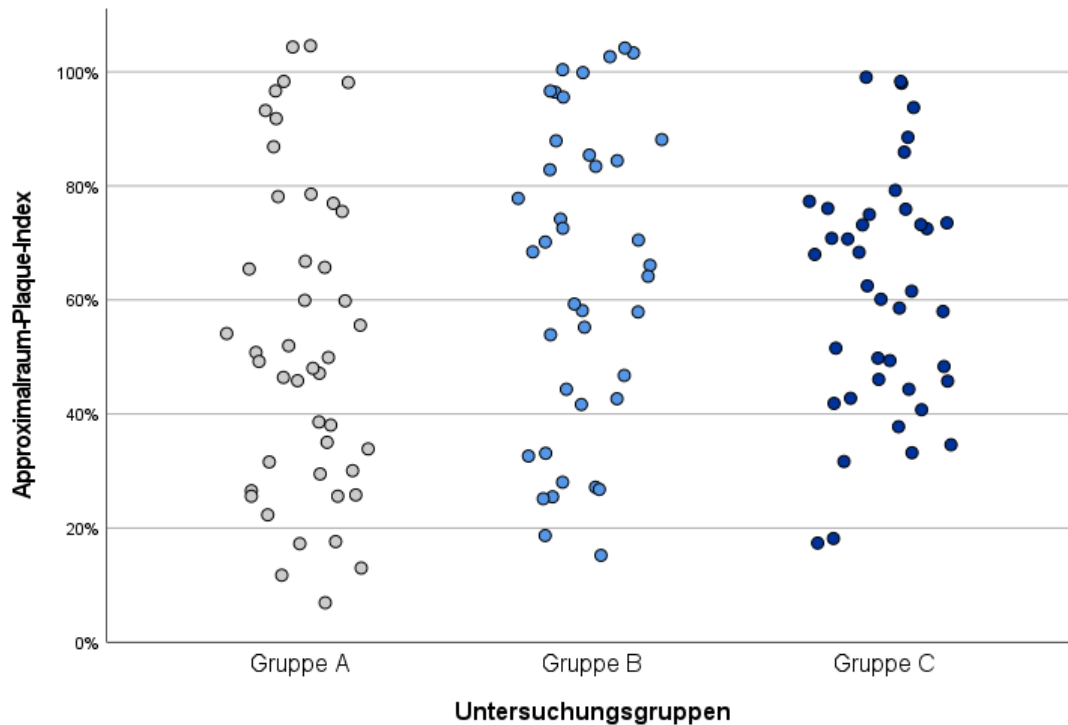


Abbildung 12 Verteilung der API-Werte in den Untersuchungsgruppen

4.2.4 Sulkus-Blutungs-Index (SBI)

Der mittlere SBI des gesamten Kollektivs lag bei $31,9 \pm 24,2$ % und der Median betrug 32 %. In der Gruppe A betrug der Median des SBI 4 % ($MW \pm SA = 5,8 \pm 6,4$ %), in der Gruppe B 43 % ($MW \pm SA = 43,6 \pm 18,4$ %) und in der Gruppe C 50 % ($MW \pm SA = 49 \pm 15,8$ %) (Abb. 13). Entsprechend der Interpretation des SBI nach Lange (1986) zeigten in Gruppe A 70,5 % der Teilnehmer ($n = 31$) klinische Normalität ($SBI < 10$ %), 27,3 % ($n = 12$) eine schwache Gingivitis ($SBI = 10-20$ %) und 2,3 % ($n = 1$) eine mittelschwere Gingivitis ($SBI = 21-50$ %). In Gruppe B hatten 70 % der Patienten ($n = 28$) eine mittelschwere Gingivitis, während ein Patient (2,5 %) eine schwache Gingivitis und weitere 11 Patienten (27,5 %) eine starke und generalisierte Entzündung des Parodontiums ($SBI > 50$ %) aufwiesen. In der Gruppe C zeigten 52,5 % ($n = 21$) eine mittelschwere Gingivitis, 45 % ($n = 18$) eine starke und generalisierte Entzündung des Parodontiums und 2,5 % ($n = 1$) eine schwache Gingivitis.

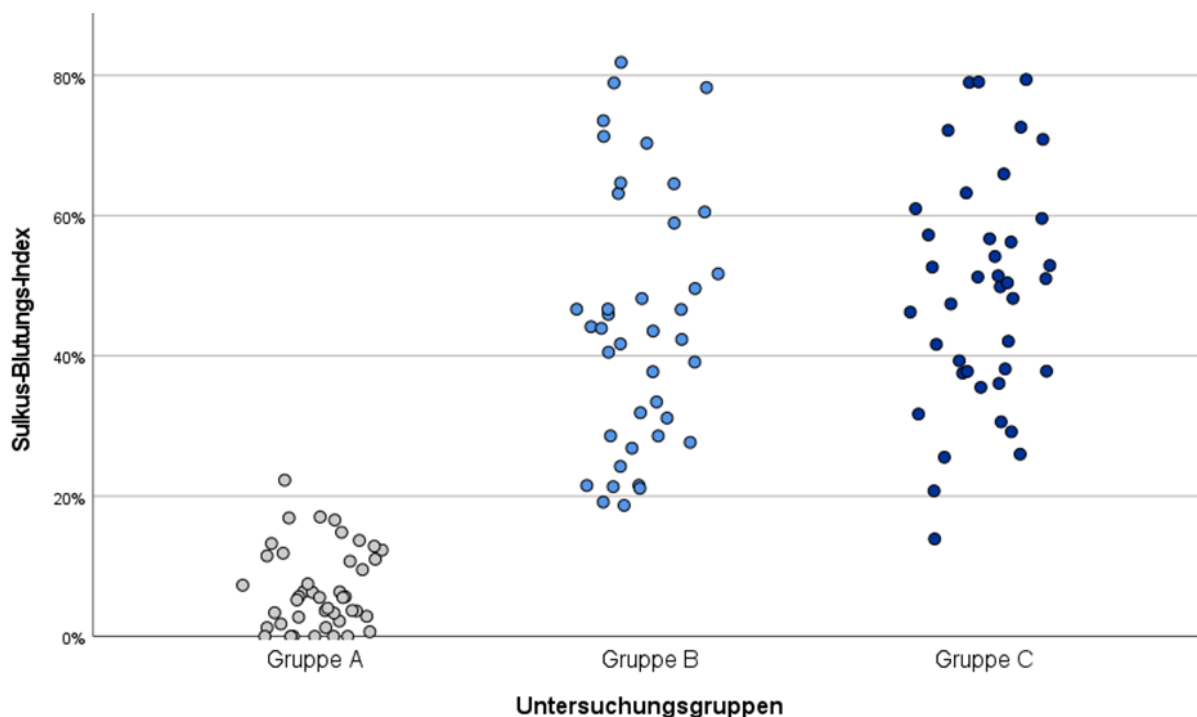


Abbildung 13 Verteilung der SBI-Werte in den Untersuchungsgruppen

4.3 Auswertung der Speichelproben

4.3.1 Unstimulierte Speichelfließrate

Die uSFR lag im Mittel bei $0,39 \pm 0,2$ ml/min. Die höchste mittlere uSFR wiesen die Studienteilnehmer in der Gruppe A mit 0,44 ml/min auf, gefolgt von 0,36 ml/min in der Gruppe B und mit 0,35 ml/min in der Gruppe C (Tab. 3).

Tabelle 3 Unstimulierte Speichelfließrate (uSFR) der Patienten in den Untersuchungsgruppen Mittelwert (MW), Standardabweichung (SA), Median (MD), Minimum (Min) und Maximum (Max)

		Gruppe A	Gruppe B	Gruppe C	Insgesamt
uSFR [ml/min]	MW $\pm$ SA	0,44 $\pm$ 0,22	0,36 $\pm$ 0,17	0,35 $\pm$ 0,2	0,39 $\pm$ 0,2
	MD	0,4	0,4	0,3	0,4
	Min/Max	0,1 0,8	0,1 0,8	0,1 0,8	0,1 0,8

4.3.2 pH-Wert

Mehr als die Hälfte der untersuchten Patienten (54,8 %) hatten einen pH-Wert von 7, ein Viertel wies einen pH-Wert von 6,5 und 19,4 % einen pH-Wert von 6 auf. Bei nur einem Teilnehmer (0,8 %) lag der pH-Wert bei 8 (Abb. 14).

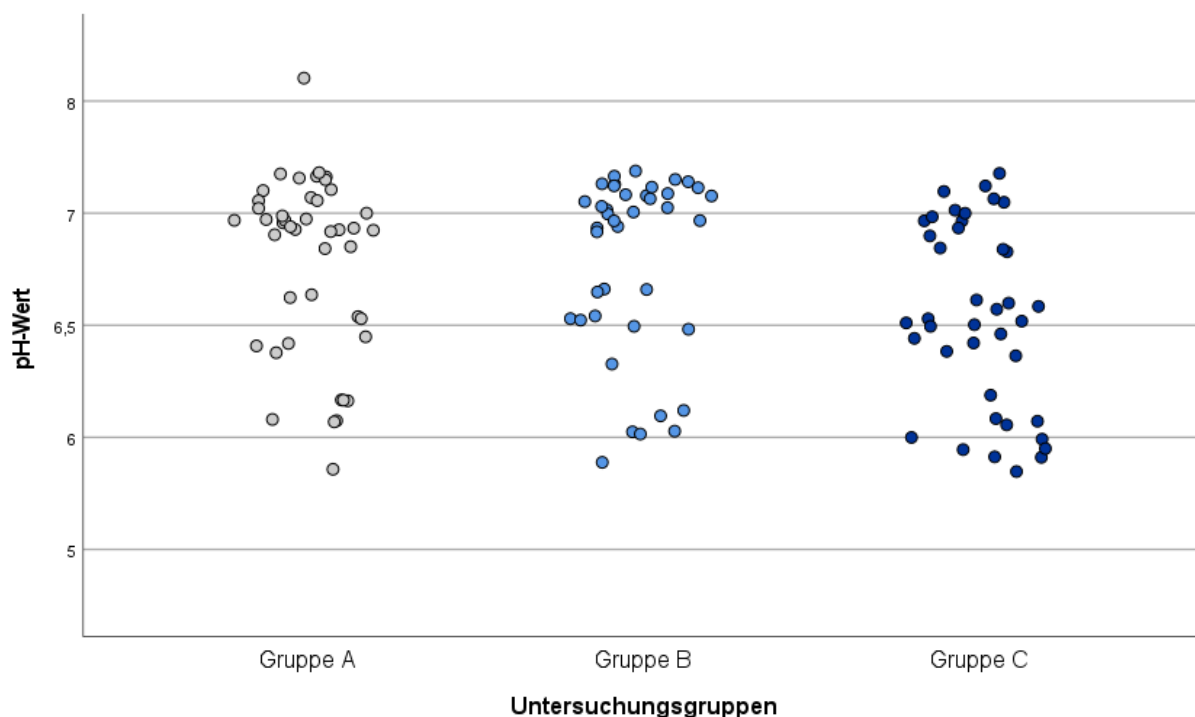


Abbildung 14 Verteilung der pH-Werte in den Untersuchungsgruppen.

In der Gruppe A hatten 63,6 % ($n = 28$) einen pH-Wert von 7, 18,2 % ($n = 8$) einen pH-Wert von 6,5 und 15,9 % ($n = 7$) einen pH-Wert von 6, während die Speichelprobe eines Patienten (2,3 %) einen pH-Wert von 8 hatte. In der Gruppe B betrug bei 62,5 % ($n = 25$) der Studienteilnehmer der pH-Wert 7, bei 22,5 % ($n = 9$) 6,5 und bei 15 % ($n = 6$) 6. In der Gruppe C hatten 37,5 % ($n = 15$) der Patienten einen pH-Wert von 7, 35 % ($n = 14$) einen pH-Wert von 6,5 und 27,5 % ($n = 11$) einen pH-Wert von 6.

4.3.3 Dichte

Die mittlere Dichte der Speichelproben des in dieser Pilotstudie untersuchten Patientenkollektivs lag bei $1,015 \pm 0,005$ g/ml. In den Gruppen A und B lag die mittlere Dichte des Speichels der Studienteilnehmer bei $1,015 \pm 0,005$ g/ml. Die Gruppe C wies eine mittlere Dichte von $1,016 \pm 0,004$ g/ml auf (Tab. 4).

Tabelle 4 Dichte des Speichels in den Untersuchungsgruppen Mittelwert (MW), Standardabweichung (SA), Minimum (Min) und Maximum (Max)

		Gruppe A		Gruppe B		Gruppe C		Insgesamt	
Dichte [g/ml]	MW $\pm$ SA	1,015 $\pm$ 0,005		1,015 $\pm$ 0,005		1,016 $\pm$ 0,004		1,015 $\pm$ 0,005	
	Min/Max	1,010	1,030	1,005	1,025	1,010	1,025	1,005	1,030

4.3.4 Leukozyten (LEU)

Bei 45,5 % (n = 20) der Patienten in der Gruppe A fiel die Testfeldreaktion (TFR) des kommerziellen Schnelltests für den Parameter LEU negativ aus (TFR 1). Die stärkste Testfeldreaktion für den Parameter LEU (TFR 4) war in dieser Gruppe nicht vertreten. In der Gruppe B wiesen 60 % (n = 24) der Patienten die Testfeldreaktion 2 und 35 % (n = 14) die stärkste Testfeldreaktion (TFR 4) auf. In der Gruppe C zeigten 42,5 % (n = 17) der Patienten die Testfeldreaktion 4 und 40 % (n = 16) eine Testfeldreaktion 3 (Tab. 5).

Mittels des Mann-Whitney-U-Tests konnte zwischen den Gruppen A und C bei dem Vergleich der Testfeldreaktionen des Schnelltests für den Parameter LEU ein statistisch signifikanter ($p \leq 0,001$, Power = 0,928) Unterschied festgestellt werden. Die Effektstärke nach Cohen lag bei $r = 0,561$ und entsprach einem starken Effekt.

Zwischen den Untersuchungsgruppen B und C konnte mit dem Mann-Whitney-U-Test hinsichtlich der Testfeldreaktionen für den Parameter LEU kein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,928$, Power = 0,928, Effektstärke $r = 0,01$) nachgewiesen werden.

Anhand der Rangkorrelation nach Spearman konnte explorativ ein positiver Zusammenhang zwischen dem mittleren PSI und der Testfeldreaktion für den Parameter LEU nachgewiesen werden. Der Rangkorrelationskoeffizient (Spearman's ρ) betrug 0,466 und war mit $p \leq 0,001$ signifikant.

Ebenso war mittels der Rangkorrelation nach Spearman ein positiver Zusammenhang ($p = 0,501$) zwischen dem SBI und der Testfeldreaktion für LEU nachweisbar, der statistisch relevant war ($p \leq 0,001$).

Tabelle 5 Häufigkeiten der Testfeldreaktionen (TFR) für den Parameter LEU in den Untersuchungsgruppen

	TFR 1 (negativ)	TFR 2 (25 LEU/μl)	TFR 3 (100 LEU/μl)	TFR 4 (500 LEU/μl)
Gruppe A	45,5 % (20)	15,9 % (7)	38,6 % (17)	0 (0)
Gruppe B	2,5 % (1)	2,5 % (1)	60 % (24)	35 % (14)
Gruppe C	10 % (4)	7,5 % (3)	40 % (16)	42,5 % (17)
Σ	20,2 % (25)	8,9 % (11)	46 % (57)	25 % (31)

4.3.5 Hämoglobin (Hb)

Bei etwa einem Drittel (34,1 %, n = 15) der Patienten in der Gruppe A fiel der Test für den Parameter Hb negativ aus (TFR 1). Bei je 20,5 % (n = 9) der Teilnehmer aus der Gruppe A konnte eine Testfeldreaktion 2 und 4 nachgewiesen werden. Die stärkste Testfeldreaktion (TFR 5) wiesen 6,8 % (n = 3) der Probanden in der Gruppe A auf. In der Gruppe B war mit 42,5 % (n = 17) und in der Gruppe C mit 50 % (n = 20) die Testfeldreaktion 5 am häufigsten vertreten (Tab. 6).

Tabelle 6 Häufigkeiten der Testfeldreaktionen (TFR) für den Parameter Hb in den Untersuchungsgruppen

	TFR 1 negativ	TFR 2 10 ERY/μl	TFR 3 25 ERY/μl	TFR 4 50 ERY/μl	TFR 5 250 ERY/μl
Gruppe A	34,1 % (15)	20,5 % (9)	18,2 % (8)	20,5 % (9)	6,8 % (3)
Gruppe B	10 % (4)	15 % (6)	7,5 % (3)	25 % (10)	42,5 % (17)
Gruppe C	5 % (2)	5 % (2)	12,5 % (5)	27,5 % (11)	50 % (20)
Σ	16,9 % (21)	13,7 % (17)	12,9 % (16)	24,2 % (30)	32,3 % (40)

Der Mann-Whitney-U-Test zeigte mit einer Power von 0,99 einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen A und C, bezogen auf den Nachweis von Hb ($p \leq 0,001$). Die Effektstärke nach Cohen lag bei $r = 0,566$ und entsprach einem starken Effekt.

Zwischen den Untersuchungsgruppen B und C ergab sich hinsichtlich des Nachweises von Hb mittels des Schnelltest kein Hinweis auf Unterschiede ($p = 0,289$, Effektstärke $r = 0,119$, Power = 0,492).

Mittels der Rangkorrelation nach Spearman konnte explorativ ein statistisch signifikanter positiver Zusammenhang zwischen der Testfeldreaktion des kommerziellen Schnelltest für den Parameter Hb und dem SBI ($p = 0,427$, $p \leq 0,001$) sowie dem mittleren PSI ($p = 0,426$, $p \leq 0,001$) festgestellt werden.

4.3.6 Protein (PRO)

In der Gruppe A kam die Testfeldreaktion 2 mit 43,2 % (n = 19) am häufigsten vor. Bei jeweils 10 Patienten (22,7 %) dieser Gruppe wurde eine Testfeldreaktion 1 oder 3 nachgewiesen. Fünf Patienten (11,4 %) der Gruppe A wiesen eine Testfeldreaktion 4 auf. Die Testfeldreaktion 5 war in dieser Gruppe nicht vertreten.

In der Gruppe B wiesen 35 % der Patienten eine Testfeldreaktion 3, je 30 % eine Testfeldreaktion 2 und 4 sowie 5 % ($n = 2$) eine Testfeldreaktion 1 auf. Auch in dieser Gruppe wies kein Studienteilnehmer eine Testfeldreaktion 5 auf.

Mit 37,5 % ($n = 15$) waren die Testfeldreaktionen 3 und 4 in der Gruppe C am häufigsten vertreten. Bei 15 % ($n = 6$) der Patienten dieser Gruppe konnte eine Testfeldreaktion 2 nachgewiesen werden. Je zwei Patienten (5 %) der Gruppe C wiesen eine Testfeldreaktion 1 und 5 auf (Tab. 7).

Tabelle 7 Häufigkeiten der Testfeldreaktionen (TFR) für den Parameter PRO in den Untersuchungsgruppen

	TFR 1 negativ	TFR 2 25 mg/dl	TFR 3 75 mg/dl	TFR 4 150 mg/dl	TFR 5 500 mg/dl
Gruppe A	22,7 % (10)	43,2 % (19)	22,7 % (10)	11,4 % (5)	0 (0)
Gruppe B	5 % (2)	30 % (12)	35 % (14)	30 % (12)	0 (0)
Gruppe C	5 % (2)	15 % (6)	37,5 % (15)	37,5 % (15)	5 % (2)
Σ	11,3 % (14)	29,8 % (37)	31,5 % (39)	25,8 % (32)	1,6 % (2)

Der Man-Whitney-U-Tests zeigte für den Parameter PRO der Gruppe A und der Gruppe C einen statistisch signifikanten Unterschied ($p \leq 0,001$, Power = 0,865). Die Effektstärke nach Cohen lag bei $r = 0,473$ und entsprach einem mittleren Effekt. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Untersuchungsgruppen B und C zeigte sich hingegen nicht ($p = 0,116$, Effektstärke $r = 0,176$, Power = 0,462).

4.3.7 Nitrit (NIT)

Nitrit konnte im Speichel bei 85,5 % ($n = 106$) der Patienten nachgewiesen werden, bei 14,5 % ($n = 18$) fiel der Test für NIT negativ aus (Tab. 8).

Mittels des Chi-Quadrat-Tests konnte im Rahmen der explorativen Statistik kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen den Untersuchungsgruppen A und C und dem Nachweis von NIT im Speichel festgestellt werden ($p = 0,484$).

Auch zwischen den Untersuchungsgruppen B und C und der Variable NIT konnte mittels des Chi-Quadrat-Tests kein statistisch signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden ($p = 0,546$).

Tabelle 8 Häufigkeit der Testfeldreaktionen (TFR) für den Parameter NIT in den Untersuchungsgruppen

	TFR 1 positiv	TFR 2 negativ
Gruppe A	88,6 % (39)	11,4 % (5)
Gruppe B	87,5 % (35)	12,5 % (5)
Gruppe C	80 % (32)	20 % (8)
Σ	85,5 % (106)	14,5 % (18)

4.3.8 Glucose (GLU)

Bei keinem der Patienten dieser Pilotstudie konnte mittels des verwendeten Testverfahrens Glucose im Speichel nachgewiesen werden.

4.4 Explorative Testung der diagnostischen Genauigkeit: Receiver-Operating-Characteristics-Analyse (ROC-Analyse)

Die Genauigkeit des Schnelltests als Hilfsmittel für ein Screening zur Erkennung von parodontalen Erkrankungen wurde für zwei Szenarien mit unterschiedlichen Gruppenverteilungen untersucht.

Zur explorativen Untersuchung der Genauigkeit des verwendeten Schnelltests als Hilfsmittel für ein Parodontitis-Screening mit Speichel als Untersuchungsmedium im Basis-Szenario wurde eine ROC-Analyse der Testfeldreaktionen des Schnelltests für die Parameter LEU und Hb durchgeführt (Abb. 15). Hier wurden die Gruppen A und B als Patienten ohne Parodontitis zusammengefasst und Gruppe C als Zustandsvariable (krank) definiert. Sowohl die Kurve des Parameters LEU als auch die des Parameters Hb lag vollständig oberhalb der Bezugslinie, welche einen rein zufälligen Zusammenhang kennzeichnen würde (Abb. 15). Entsprechend waren die beiden betrachteten Parameter bessere Indikatoren als eine zufällige Entscheidung.

Aus Abbildung 15 geht hervor, dass die ROC-Kurve für die Testvariable Hb überwiegend oberhalb der ROC-Kurve der Testvariable LEU verläuft. Entsprechend ist die Testvariable Hb besser für die Trennung der Patientengruppe Parodontitis (Gruppe C) von der Patientengruppe ohne Parodontitis (Gruppe A und Gruppe B) geeignet.

Anhand der AUC kann die Testgenauigkeit eingestuft werden. Die ROC-Analyse für die Testvariable Hb im Basis-Szenario ergab einen AUC von 0,699. Dieses Ergebnis ist statistisch signifikant (Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$, $p = 0,000$). Der Flächenanteil der Testvariable LEU mit AUC = 0,660 ist ebenfalls statistisch signifikant (Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$, $p = 0,004$). Nach

Šimundić (2009) kann die Testgenauigkeit anhand der AUC für den Parameter Hb als gut und für den Parameter LEU als befriedigend eingeordnet werden.

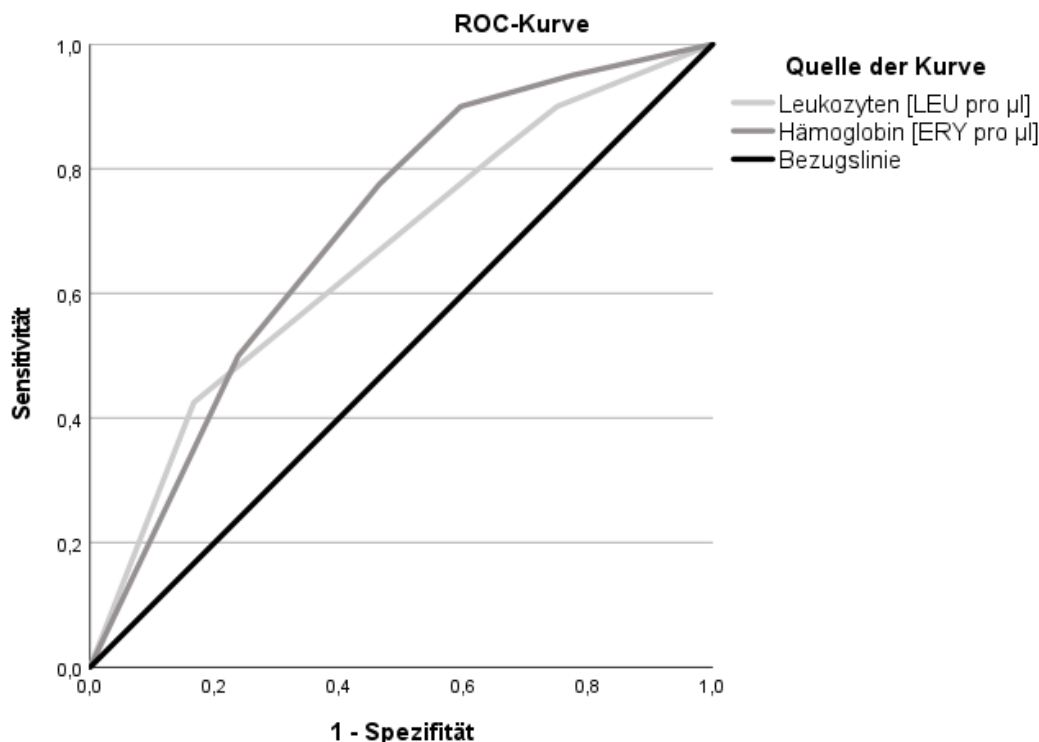


Abbildung 15 ROC-Kurve für die Testfeldreaktion der Parameter LEU und Hb im Basis-Szenario

Aus der ROC-Kurve lässt sich für den Parameter Hb der für ein Screening geeignete Cut-Off-Wert zur Trennung der Patienten mit Parodontitis (Gruppe C) und der Patienten ohne Parodontitis (Gruppe A und Gruppe B) bei der Testfeldreaktion 4 festlegen. Werden alle Teilnehmer der Studie mit einer Testfeldreaktion ≥ 4 als positiv für Parodontitis eingestuft, ergibt sich eine Sensitivität von 0,775 und eine Spezifität von 0,536 (Tab. 9).

Tabelle 9 Vierfeldertafel der Ergebnisse des Schnelltests für den Parameter Hb im Basis-Szenario

	Gruppe C	Gruppe A/Gruppe B	Σ
positiv Hb	31	39	70
negativ Hb	9	45	54
Σ	40	84	124

Wird für den Parameter LEU der Cut-Off-Wert bei der Testfeldreaktion 3 festgelegt und entsprechend alle Patienten mit einer Testfeldreaktion ≥ 3 als positiv (an Parodontitis erkrankt) eingestuft, ergibt sich für die Testvariable LEU eine Sensitivität von 0,825 und eine Spezifität von 0,345 (Tab. 10).

Tabelle 10 Vierfeldertafel der Ergebnisse des Schnelltests für den Parameter LEU im Basis-Szenario

	Gruppe C	Gruppe A/Gruppe B	Σ
positiv LEU	33	55	88
negativ LEU	7	29	36
Σ	40	84	124

Im zweiten Szenario, bei dem die Gruppen B und C als parodontal erkrankt eingeordnet wurden, war sowohl das Testverfahren mit dem Parameter Hb als auch das Testverfahren mit dem Parameter LEU besser als ein Zufallsverfahren. Die Kurve des Parameters LEU verläuft vollständig oberhalb der Kurve des Parameters Hb und zeigt somit eine bessere Eignung zur Unterscheidung der beiden Gruppen, parodontal gesund und parodontal erkrankt (Abb. 16). Entsprechend ist die Fläche unter der Kurve für den Testparameter LEU mit $AUC = 0,832$ ($\alpha = 0,05$, $p = 0,000$) größer als die Fläche unter der Kurve des Testparameters Hb mit AUC von $0,785$ ($\alpha = 0,05$, $p = 0,000$) und untermauert die obige Aussage. Die Testgenauigkeit für den Parameter LEU kann nach Šimundić (2009) in diesem Szenario als sehr gut eingestuft werden, die des Parameters Hb als gut.

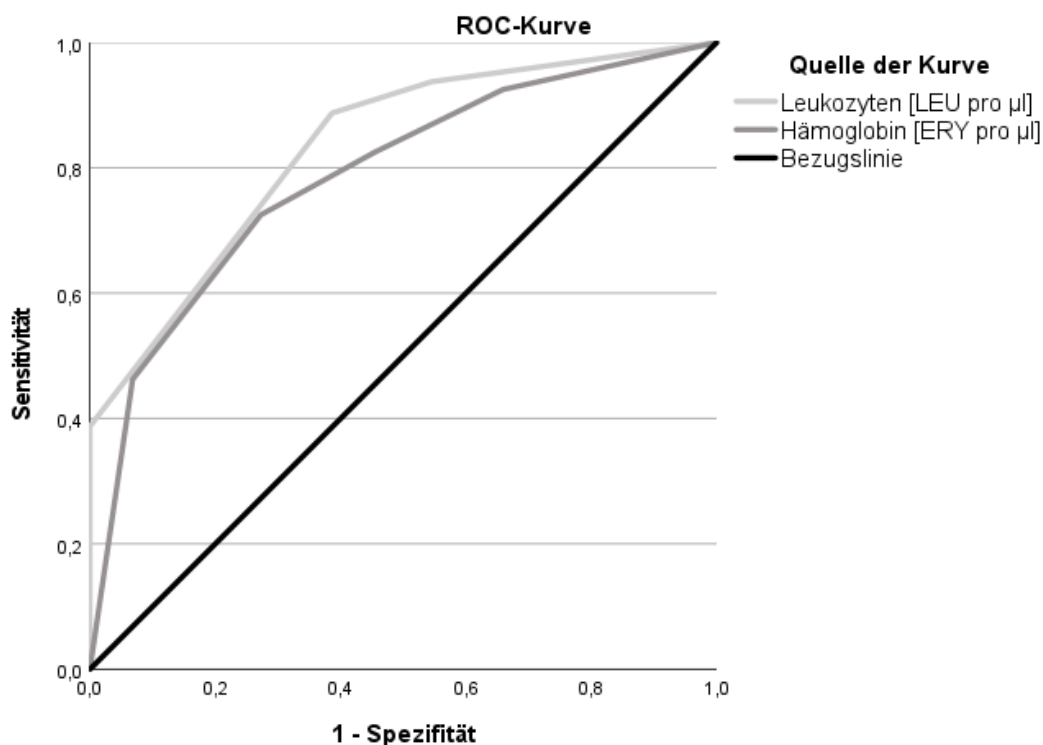


Abbildung 16 ROC-Kurve für die Testfeldreaktion der Parameter LEU und Hb im zweiten Szenario

Für die Testvariable LEU ergibt sich bei einem Cut-Off-Wert ≥ 3 eine Sensitivität von 0,888 und eine Spezifität von 0,614 (Tab. 11).

Wird der Cut-Off-Wert auf ≥ 4 festgelegt, ergibt sich für die Testvariable Hb eine Sensitivität von 0,725 und eine Spezifität von 0,727 (Tab. 12).

Tabelle 11 Vierfeldertafel der Ergebnisse des Schnelltests für den Parameter LEU im zweiten Szenario

	Gruppe B/Gruppe C	Gruppe A	Σ
positiv LEU	71	17	88
negativ LEU	9	27	36
Σ	80	44	124

Tabelle 12 Vierfeldertafel der Ergebnisse des Schnelltests für den Parameter Hb im zweiten Szenario

	Gruppe B/Gruppe C	Gruppe A	Σ
positiv Hb	58	12	70
negativ Hb	22	32	54
Σ	80	44	124

5 Diskussion

5.1 Diskussion der Methoden

5.1.1 Zahnärztliche Befunderhebung

In dieser Pilotstudie wurden die Patienten nach der Befunderhebung entsprechend der PSI-Werte in drei Untersuchungsgruppen eingeteilt. Die Zuordnung erfolgte auf der Basis der Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Parodontologie e. V. (DG PARO), die neben der Definition der einzelnen PSI-Codes auch eine Zuordnung der Codes zu möglichen parodontalen Diagnosen (gesund, Gingivitis, Parodontitis) und Handlungsempfehlungen liefert (siehe Anhang). Die Erhebung des PSI entspricht der ersten Stufe eines zweistufigen Screeningverfahrens. Bei Patienten mit auffälligen PSI-Werten (PSI-Code 3 und 4) ist die Erhebung eines Parodontalstatus sowie einer spezifischen parodontalen Anamnese zur Beschreibung des individuellen Krankheitsfalls mittels Staging und Grading erforderlich (Tonetti et al. 2018). Da in dieser Pilotstudie überprüft wurde, ob ein in der Urinanalyse gebräuchlicher Schnelltest, vergleichbar mit dem PSI, für ein Parodontitis-Screening mit Speichel als Untersuchungsmedium geeignet sein könnte, wurde auf die Erhebung eines umfangreichen Parodontalstatus verzichtet.

In dieser Pilotstudie erfolgte die Zuordnung zu den verschiedenen parodontalen Diagnosen anders als in der Empfehlung der DG PARO nicht nach dem höchsten festgestellten PSI-Code, sondern nach dem Code, der sich in mehreren Sextanten als Höchstwert wiederholt hat. So wurden die Patienten mit einem PSI-Code von 0 in mindestens vier Sextanten der parodontal gesunden Kontrollgruppe (Gruppe A), Patienten mit einem PSI-Code von 1 oder 2 in mindestens vier Sextanten der Untersuchungsgruppe B (Gingivitis) und solche mit einem PSI-Code von 3 oder 4 in mindestens vier Sextanten der Gruppe C (Parodontitis) zugeteilt. Diese Einteilung erfolgte unabhängig von den PSI-Codes in den übrigen Sextanten. Diese Methode der Gruppeneinteilung könnte zu einer Fehleinschätzung bei der Zuteilung der Patienten in die Untersuchungsgruppen, vor allem in die Gruppen A und B, geführt haben. Gingivitis und Parodontitis sind Krankheiten, die sowohl generalisiert als auch lokalisiert auftreten können. Die in dieser Pilotstudie definierte Gruppeneinteilung führte zur Betrachtung von generalisierten parodontalen Befunden. Inwiefern lokalisierte parodontale Befunde die Ergebnisse des Schnelltests beeinflussen, konnte in dieser Pilotstudie wegen der geringen Größe der Untersuchungsgruppen nicht analysiert werden. In weitführenden Studien ist es allerdings erforderlich, diesen Faktor zu berücksichtigen. Durch die Analyse von Untergruppen, die nach PSI-Höchstwerten gebildet werden oder durch die Erhebung eines Parodontalstatus kann die Aussagekraft dieses parodontalen Screeningverfahrens genauer ermittelt werden.

5.1.2 Untersuchung der Speichelproben

In der vorliegenden Pilotstudie wurde unstimulierter Gesamtspeichel als Untersuchungsmedium verwendet. Dieser gilt in der parodontalen Speicheldiagnostik als Untersuchungsmedium der Wahl, da sich diese Diagnostik auf Biomarker stützt, die dem Speichel beigemengten Substanzen wie Serum und Zellen des entzündlich veränderten parodontalen Gewebes entstammen (Kaufman und Lamster 2000). Bei der Untersuchung dieser Biomarker ist die Verdünnung des Gesamtspeichels durch eine erhöhte Speichelfließrate unerwünscht, da die Konzentration der zu untersuchenden Substanzen im Speichel dadurch reduziert werden würde.

Der unstimulierte Gesamtspeichel kann nichtinvasiv gewonnen werden. Die Patienten können entweder den in Ruhe produzierten Speichel passiv aus dem Mund direkt in das Probenbehältnis tropfen lassen (draining method) oder ihn im Bereich des Mundbodens sammeln und nach fünf Minuten in einen skalierten Probenbehälter spucken (spitting method) (Saccardin et al. 2017; Navazesh 1993). Der Vorteil der ‚draining method‘ besteht darin, dass bei dieser Methode ein die Speichelfließrate beeinflussender Stimulus weitgehend ausgeschlossen werden kann. Jedoch ist diese Methode eine Herausforderung für die Patienten und eine geringe Speichelfließrate kann die Probengewinnung zusätzlich erschweren. Die in der vorliegenden Pilotstudie angewendete ‚spitting method‘, ist für die Patienten einfacher durchzuführen und für die Patienten mit einer geringen Speichelfließrate besser geeignet (Bellagambi et al. 2020). Jedoch kann es für die Patienten je nach Speichelfließrate schwierig sein, den Speichel fünf Minuten lang im Bereich des Mundbodens zu sammeln. Weiterhin kann aufgrund des Spuckaktes ein geringer Stimulus nicht vollständig ausgeschlossen werden (Bellagambi et al. 2020), der die Konzentration der Produkte in der Speichelprobe beeinflussen könnte.

In der Literatur wird empfohlen die Speichelproben zu standardisierten Tageszeiten zu entnehmen, da die Speichelfließrate und die Speichelzusammensetzung zirkadianen Schwankungen unterliegt (Navazesh 1993; Dawes 1972). Auch die Mengen an Leukozyten und Erythrozyten im Speichel unterliegen tageszeitlichen Schwankungen (Schiött und Løe 1970; Okada et al. 2017). In der vorliegenden Pilotstudie wurden die Speichelproben jedoch zu unterschiedlichen Tageszeiten entnommen, um den organisatorischen Aufwand für die Patienten zu reduzieren. Diese Vorgehensweise könnte durch die tageszeitlichen Differenzen in der unstimulierten Speichelfließrate und in der Konzentration der mit dem Schnelltest nachgewiesenen Parametern die Ergebnisse beeinflusst haben. In weiterführenden Untersuchungen sollte bei der Entnahme der Speichelproben der zirkadiane Rhythmus berücksichtigt werden. Darüber hinaus wäre es auch zu empfehlen, durch die Entnahme von mehreren Speichelproben zu unterschiedlichen Tageszeiten den Einfluss dieses Faktors auf die Aussagekraft dieses Testverfahrens zu untersuchen.

Zur Bestimmung der uSFR wurde in der vorliegenden Pilotstudie das Volumen des in den skalierten Probenbehälter gespuckten Speichels abgelesen und auf das Volumen (ml) pro Minute umgerechnet. Bei geringen Volumen oder schaumigem Speichel war jedoch das genaue Ablesen des Volumens erschwert. Eine Alternative dazu wäre das Wiegen der Probe mittels einer Präzisionswaage gewesen. Entsprechend der Dichte des Speichels (1,01 bis 1,02 g/ml) wird davon ausgegangen, dass ein Gramm Speichel in etwa einem Milliliter Speichel entspricht. Im Rahmen der vorliegenden Pilotstudie wurde jedoch aus Kostengründen darauf verzichtet. Weiterführenden Studien wäre es zu empfehlen, die genauen Volumen durch Wiegen der Speichelproben zu ermitteln.

Der Speichel ist eine dynamische Flüssigkeit, die u. a. Proteasen und andere Enzyme enthält, die in der Speichelprobe während der Aufbewahrung aktiv sind und so die Zusammensetzung sowie das Vorkommen von Biomarkern beeinflussen (Helmerhorst und Oppenheim 2007; Schipper et al. 2007). Die Untersuchung der Proben fand in der vorliegenden Pilotstudie daher direkt nach der Speichelprobenabgabe statt. So konnten Messungenauigkeiten aufgrund der Aufbewahrung oder des Transports der Speichelproben vermieden werden.

In dieser Pilotstudie wurden die Speichelproben mit dem Combur¹⁰Test® UX untersucht, der sowohl visuell als auch instrumentell ausgewertet werden kann. Eine rein visuelle Auswertung kann von verschiedenen Faktoren, wie den Beleuchtungsverhältnissen am Arbeitsplatz, dem unterschiedlichen Farbunterscheidungsvermögen und der nachlassenden Konzentration bei der Analyse von Probenreihen der auswertenden Person sowie von Unterschieden in der Genauigkeit, mit der die angegebene Reaktionszeit eingehalten wird, negativ beeinflusst werden (Roche Diagnostics 2014). Die instrumentelle Analyse, wie sie in dieser Untersuchung mit dem Urisys 1100® erfolgte, sichert dagegen eine standardisierte und zuverlässige Auswertung der Teststreifen.

5.2 Diskussion der Ergebnisse

5.2.1 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv der vorliegenden Pilotstudie umfasste 124 Studienteilnehmer. Der Untersuchungsgruppe A wurden 44 Patienten, der Untersuchungsgruppe B und C jeweils 40 Patienten zugeordnet. In anderen Untersuchungen, die ebenfalls die Eignung von gebräuchlichen Urinanalyse-Testverfahren als Hilfsmittel zur Identifikation von Patienten mit Parodontitis überprüften, variierten die Gruppengrößen zwischen 20 bis 43 Teilnehmern (Ramenzoni et al. 2021; Winkelmann 2012). So war ein rationaler Vergleich der Ergebnisse der vorliegenden Studie mit diesen Untersuchungen möglich.

Die Speichelzusammensetzung ist in Bezug auf bestimmte Parameter, z. B. pH-Wert und Gesamtprotein, geschlechtsabhängig (Prodan et al. 2015). Um den Einfluss des Geschlechts auf die in der hier vorliegenden Pilotstudie untersuchten Parameter sowie auf das Testergebnis des Schnelltests bewerten zu können, ist eine repräsentative Geschlechterverteilung empfehlenswert. Die Europäische Union (EU) führte im Januar 2022 die repräsentative Geschlechter- und Altersverteilung für klinische Studien ein. So heißt es in der EU-Verordnung 536/2014: „Die an einer klinischen Prüfung teilnehmenden Prüfungsteilnehmer sollten repräsentativ für die Bevölkerungsgruppen, z. B. die Geschlechter- und Altersgruppen, sein, die voraussichtlich das in der klinischen Prüfung untersuchte Arzneimittel anwenden werden, sofern nicht der Prüfplan eine begründete andere Regelung enthält“ (Europäisches Parlament und Rat der Europäischen Union 2014). Das mittlere Alter des Patientenkollektivs dieser Pilotstudie lag bei $43 \pm 15,5$ Jahren. Das Patientenkollektiv bestand zu 65,3 % aus weiblichen und zu 34,7 % aus männlichen Patienten. Die höhere Prozentzahl der weiblichen Patienten in der vorliegenden Pilotstudie (65,3 %) hat sich bei der Rekrutierung der Teilnehmer aus dem Patientenstamm einer zahnärztlichen Praxis ergeben. Dies könnte darauf zurückgeführt werden, dass weibliche Patienten ein stärkeres Bewusstsein für ihre Zahngesundheit haben und interessierter an zahngesundheitlichen Themen sind. Diese Vermutung kann durch die Tatsache untermauert werden, dass der DMS V zufolge die Inanspruchnahme von kontrollorientierten zahnärztlichen Diensten in der Altersgruppe der jungen Erwachsenen (35- bis 44-Jährige) bei weiblichen Patienten mit 81,5 % signifikant höher war als bei männlichen Patienten mit nur 62,6 % (Jordan und Micheelis 2016).

Das Patientenkollektiv dieser Pilotstudie bestand zu 57,3 % aus Nichtrauchern, zu 25 % aus ehemaligen Rauchern und zu 17,7 % aus aktiven Rauchern. Laut der Mikrozensus-Befragung des Statistischen Bundesamtes zu den Rauchgewohnheiten der Bevölkerung aus dem Jahr 2017 waren 22,4 % der Bevölkerung (≥ 15 Jahre) Raucher davon waren 57,7 % männlich und 42,3 % weiblich (Statistisches Bundesamt 2018). Der Raucheranteil des Kollektivs der vorliegenden Pilotstudie lag mit 17,7 % unter dem Durchschnitt der Bevölkerung, was auf die

Zusammensetzung des Patientenkollektivs zurückgeführt werden kann. Die Teilnehmer waren einerseits zu 65,3 % weiblich, andererseits langjährige Patienten der zahnärztlichen Praxis, in der die Studie durchgeführt wurde, und waren u. a. auch über die Auswirkungen des Rauchens auf die Mundgesundheit aufgeklärt. Die Bereitschaft zur Teilnahme an einer Untersuchung, für die sich die Teilnehmer eigens Zeit einplanen mussten, könnte auch auf ein gesteigertes Interesse an Zahngesundheit hinweisen. Die Prozentzahl von 25 % der ehemaligen Raucher könnte ebenfalls als eine Bestätigung für ein erhöhtes Interesse an Gesundheit betrachtet werden. Unter den Rauchern des in dieser Pilotstudie untersuchten Patientenkollektivs war anders als in der Bevölkerung (Mikrozensus-Befragung des Statistischen Bundesamtes: 57,7 % männlich und 42,3 % weiblich) der weibliche Anteil mit 59,1 % größer als der männliche mit 40,9 %. Jedoch ist dieses Ergebnis womöglich die Folge der Geschlechterverteilung in dieser Pilotstudie (65,3 % weiblich und 34,7 % männlich).

5.2.2 Zahnärztliche Befunde

5.2.2.1 Parodontaler Screening Index (PSI)

In der Kontrollgruppe (Gruppe A) dieser Pilotstudie lag der mittlere PSI-Wert bei 0,34. Im fünften Sextanten hatten 34,1 % (n = 15) der Gruppe A einen PSI-Code von 2. Die Gruppe B wies einen mittleren PSI-Code von 1,38 auf; in dieser Gruppe war der PSI-Code 2 mit 62,5 % ebenfalls am häufigsten im fünften Sextanten vertreten. Dies kann darauf zurückgeführt werden, dass die lingualen Flächen der Unterkieferfrontzähne eine Prädispositionsstelle für die Anlagerung von Zahnstein darstellen (Corbet und Davies 1993; Corbett und Dawes 1998). Die Wahrscheinlichkeit, dass ein PSI-Code von 2 im fünften Sextanten die Gruppeneinteilung beeinflusst hat, ist auf Grund der Sondierungstiefen < 3,5 mm bei einem Code 2 gering. Jedoch hatten zwei Patienten der Gruppe A und 13 Patienten der Gruppe B einen maximalen PSI-Code von 3. Wie in der Methodendiskussion bereits beschrieben, kann die in dieser Pilotstudie gewählte Gruppeneinteilung bei diesen Patienten zu einer Fehleinschätzung des parodontalen Gesundheitsstatus geführt haben. Mit Hilfe eines kompletten Parodontalstatus und dentalen Befundes wäre es möglich gewesen, die Anzahl der Zähne mit Sondierungstiefen über 3,5 mm und u. U. die lokalen Ursachen wie z. B. überstehende Kronenränder zu erfassen und deren Einfluss auf die Ergebnisse zu beurteilen.

Die Patienten der Parodontitis-Gruppe (Gruppe C) hatten einen mittleren PSI-Wert von 3,1. Im ersten und dritten Sextanten hatten 97,6 % einen PSI-Code von 3 oder 4, während es im vierten Sextanten 92 % und im sechsten Sextanten 100 % waren. Im zweiten und fünften Sextanten hatten nur 70 % bzw. 62,5 % einen PSI-Code von 3 oder 4. Demzufolge hatten die Patienten im Seitenzahnbereich häufiger pathologische parodontale Befunde als im Frontzahnbereich. Auch Yoneyama et al. (1988) stellten höhere Sondierungstiefen und einen höheren Verlust des Attachmentlevels an Molaren im Vergleich zu einwurzeligen Zähnen fest.

Ein großer Vorteil des PSI ist die schnelle und einfache Erhebung im Praxisalltag. Ambadi und Pudukulangara (2015) zufolge beträgt der Zeitaufwand für die Erhebung des PSI im Durchschnitt 2,2 Minuten, während die Erhebung eines vollständigen Parodontalstatus durchschnittlich 15,3 Minuten in Anspruch nimmt. Der Zeitaufwand zur Durchführung des in dieser Pilotstudie angewendeten Speicheltest lag bei ca. 6,3 Minuten. Davon entfielen fünf Minuten auf die Speichelprobenabgabe, 10 Sekunden auf das Auftragen des Speichels auf den Teststreifen, 55 Sekunden auf die Inkubationszeit und 15 Sekunden auf den Messzyklus (Roche Diagnostics 2018). Die Anwendung dieses Speicheltests zur parodontalen Risikobeurteilung ist im Vergleich zum PSI nur mit einem geringen zeitlichen Mehraufwand verbunden.

Generell gilt es zu berücksichtigen, dass die Erhebung des PSI eine invasive Untersuchungsmethode ist, die mit einem erhöhten Risiko für eine Bakteriämie einhergeht (Daly et al. 2001), während es bei der Speicheltestung zu keiner Integritätsverletzung kommt. Das Bakteriämie-Risiko beim Sondieren des gingivalen Sulkus liegt Schmidlin et al. (2019) zufolge bei 17 bis 43 %. Besonders bei Risikopatienten wie beispielsweise Patienten mit einem Herzklappenersatz wird vor dem parodontalen Sondieren eine antibiotische Endokarditisprophylaxe empfohlen (Naber et al. 2007).

5.2.2.2 DMF-T-Index

Der DMF-T-Index ist ein international gebräuchlicher Index zur Dokumentation der individuellen Karieserfahrung. In dieser Pilotstudie lag der mittlere DMF-T-Wert bei einem Altersdurchschnitt des Patientenkollektivs von $43 \pm 15,5$ Jahren bei 11,7.

Der DMS V zufolge lag der mittlere DMF-T-Wert der jungen Erwachsenen (35- bis 44-Jährige) bei 11,2, während er bei den jüngeren Senioren (65- bis 74-Jährige) auf 17,7 und bei den älteren Senioren (75- bis 100-Jährige) auf 21,6 anstieg (Jordan und Micheelis 2016).

In dieser Pilotstudie konnte der höchste mittlere DMF-T-Wert mit 16,4 in der Gruppe C ermittelt werden. Der mittlere DMF-T-Wert war in der Gruppe A mit 7,9 und in der Gruppe B mit 11 im Vergleich zur Gruppe C niedriger. Dies kann u. a. auf den höheren Altersdurchschnitt der Gruppe C (54,4 Jahre) zurückgeführt werden. Die Altersdurchschnitte der Gruppe A mit 37,5 Jahren und der Gruppe B mit 38,5 Jahren waren deutlich niedriger. Der mittlere DMF-T-Wert der Gruppe A lag mit 7,9 deutlich unter dem Wert (11,2) der DMS V in der ähnlichen Altersgruppe. Da die Gruppe A aus Patienten mit gesundem Parodontium bestand, kann diese Abweichung auf die gute Mundhygiene dieser Patienten zurückgeführt werden (Axelsson et al. 1991). In der Gruppe B mit einem Altersdurchschnitt von 38,5 Jahren entsprach der DMF-T-Wert mit 11 dem Ergebnis der DMS V für die Altersgruppe der jungen Erwachsenen. In der Gruppe B (Gingivitis) kann von einem durchschnittlichen Mundhygieneverhalten ausgegangen werden, das vermutlich dem generellen Durchschnitt in der Bevölkerung

entspricht. In der Gruppe C, die aus Patienten mit Parodontitis bestand, lag der DMF-T-Wert mit 16,4 sehr nah am DMF-T-Wert der jüngeren Senioren (17,7) der DMS V (Jordan und Micheelis 2016). Der erhöhte Wert kann einerseits mit dem Alter, andererseits mit der Mundhygiene der Patienten in Verbindung gebracht werden. Durand et al. (2019) zufolge besteht eine positive Assoziation zwischen der Schwere einer parodontalen Erkrankung und der Kariesaktivität. Dies ist womöglich auf gemeinsame Risikofaktoren wie eine unzureichende Mundhygiene, aber auch auf sozioökonomische Faktoren zurückzuführen (Tervonen et al. 1991).

5.2.2.3 Approximalraum-Plaque-Index (API)

Die dentale Plaque gehört zu den elementaren Faktoren in der Pathogenese von parodontalen Erkrankungen. In dieser Pilotstudie wurde zur Beurteilung des Mundhygieniezustands der Patienten der API erhoben. Der API bewertet mit einer Ja-/Nein-Entscheidung das Vorkommen von mikrobiellem Zahnbelag im Bereich des Approximalraums (Lange et al. 1977). Die Erfassung der approximalen Beläge erfolgte in dieser Pilotstudie mittels einer zahnärztlichen Sonde ohne Anfärbung der Plaque (Kleber 2005), um den Zeitaufwand für die Patienten möglichst gering zu halten. Alternativ können Beläge durch Anfärben sichtbar gemacht werden. Dieses Vorgehen hat den Vorteil, dass die approximalen Beläge vom Behandler leichter und zuverlässiger diagnostiziert werden können. Zusätzlich kann bei einigen Präparaten zum Anfärben der Beläge zwischen jungen und älteren Belägen unterschieden werden. Nachteilig ist jedoch, dass die angefärbten Beläge im Nachhinein entfernt werden müssen, was einen höheren Zeitaufwand für die Patienten zur Folge hat.

In der vorliegenden Pilotstudie war der Median des API der Gruppe A mit 48 % geringer als die Mediane des API der Gruppen B (67 %) und C (62,5 %). Entsprechend der Einschätzung der Mundhygiene anhand des API nach Lange (1986) war der Mundhygieniezustand in allen drei Untersuchungsgruppen als mäßig zu bewerten. Eine mögliche Ursache für die mäßige Mundhygiene des gesamten Patientenkollektivs, unabhängig von der Untersuchungsgruppe, könnte darin liegen, dass bei der Erhebung des API unbeeinflusst von der Menge nur das Vorhandensein des Zahnbelags in einem Approximalraum zu einer positiven Bewertung führt. Darüber hinaus werden mit diesem Index nur die Approximalräume beurteilt, die schwieriger der Mundhygiene zugänglich sind als die oralen und vestibulären Glatflächen der Zähne. Möglicherweise ist der mäßige Mundhygieniezustand der Patienten in allen drei Untersuchungsgruppen auch auf den Verzicht von Mundhygienemaßnahmen vor der Teilnahme an dieser Pilotstudie zurückzuführen. Gingivale Traumata, die durch Mundhygienemaßnahmen verursacht werden, haben ein erhöhtes Leakage von Plasmaproteinen zur Folge und beeinflussen so die Zusammensetzung des Speichels (Hoek et al. 2002). Um dies zu vermeiden, war es Voraussetzung für die Teilnahme an der vorliegenden Pilotstudie mindestens eine Stunde vor der Abgabe der Speichelprobe auf

Zähneputzen und andere Mundhygienemaßnahmen zu verzichten. Entsprechend kann es bei der Erhebung des API zu einer Fehleinschätzung des Mundhygienezustands in den Untersuchungsgruppen gekommen sein, da nicht zwischen jungen und alten Belägen unterschieden wurde. Ein Plaque-Index, der neben der Quantität auch die Qualität der Plaque beurteilt, wie beispielsweise der Plaque-Index nach Loe und Silness (1963), der die Dicke und Schichtung der Plaque am Zahnfleischrand bewertet, hätte einen differenzierteren Aufschluss über die Mundhygiene der untersuchten Patienten liefern können. Basierend auf diesen Erkenntnissen sollte bei zukünftigen Fragestellungen ein Plaque-Index angewendet werden, der eine differenzierte Beurteilung der dentalen Plaque und damit des Mundhygienezustands des Patientenkollektivs ermöglicht.

5.2.2.4 Sulkus-Blutungs-Index (SBI)

Die Blutung auf Sondierung mit einer Parodontalsonde gehört zu den frühesten Symptomen einer gingivalen Entzündung (Mühlemann und Son 1971). Darüber hinaus ermöglicht die Blutung auf Sondierung als Parameter die Beurteilung des Behandlungserfolgs nach einer Parodontitistherapie sowie eine Risikoeinschätzung für die Entstehung eines Rezidivs (Tonetti et al. 2018; Claffey et al. 1990; Lang et al. 1986). Greenstein et al. (1981) konnten in ihrer histologischen Untersuchung einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Blutung nach der Sondierung der Zahnfleischtaschen mit einem Druck von 0,25 N und dem entzündlich veränderten gingivalen Gewebe (zellreich, kollagenarm) nachweisen. Die Blutung auf Sondierung ist jedoch von verschiedenen Faktoren abhängig. So bewirkt ein zu hoher Sondendruck von über 0,25 N falsch positive Ergebnisse (Lang et al. 1991). Entsprechend können bei einer Untersuchung mit einer Parodontalsonde (WHO-Sonde) ohne Druckkalibrierung die Werte durch behandlerbedingte Faktoren beeinflusst werden. Zusätzlich beeinflussen patientenindividuelle Faktoren das Auftreten von Sondierungsblutungen. So hat Rauchen einen stark supprimierenden Einfluss auf das Bluten nach Sondieren (Dietrich et al. 2004; Sreedevi et al. 2012; Royzman et al. 2004), während beispielsweise die Einnahme des nicht steroidalen Antirheumatikums Aspirin® einen verstärkenden Einfluss auf das Vorkommen von Sondierungsblutung hat (Royzman et al. 2004).

In dieser Pilotstudie lag der Median des SBI in der Untersuchungsgruppe A bei 4 % und entsprach der Bewertung von Lange (1986) zufolge klinischer Normalität. In der Gruppe B (Gingivitis) lag der Median des SBI bei 43 % und entsprach einer mittelschweren Gingivitis. In der Gruppe C (Parodontitis) lag der Median des SBI bei 50 % und lag nach der Bewertung von Lange (1986) an der Grenze zwischen einer mittelschweren Gingivitis und einer starken generalisierten Entzündung des Parodontiums. Dieser niedrige SBI-Wert in Gruppe C könnte mit dem hohen Anteil von aktiven Rauchern (27,5 %) in dieser Untersuchungsgruppe zusammenhängen. Im Vergleich dazu war die Prozentzahl der aktiven Raucher in Gruppe B mit 17,5 % und in Gruppe A mit nur 9,1 % deutlich geringer.

5.2.3 Speichelprobe

5.2.3.1 Unstimulierte Speichelfließrate

Die uSFR gibt die Menge des Speichels an, die fortwährend in die Mundhöhle abgegeben wird, während die stimulierte Speichelfließrate die Funktionskapazität der Speicheldrüsen beschreibt.

Der Median der uSFR des Probandenkollektivs dieser Pilotstudie lag bei 0,4 ml/min und entsprach der durchschnittlichen uSFR bei gesunden Erwachsenen (Dawes 1987; Iorgulescu 2009). In der Literatur wird bei einer Speichelfließrate von $\leq 0,1$ ml/min von einer Hyposalivation gesprochen (Sreebny 2000; Sreebny et al. 1992). Villa und Abati (2011) konnten in ihrer Untersuchung eine positive Korrelation zwischen Xerostomie und zunehmendem Alter der untersuchten Personen, aber auch der Anzahl der eingenommenen Medikamente nachweisen. Pina et al. (2020) stellten bei über 60 Jahre alten Personen die Hyposalivation in einer Prävalenz von 33,37 % fest. In der vorliegenden Pilotstudie waren nur 8,9 % ($n = 11$) des Patientenkollektivs von einer Hyposalivation ($uSFR \leq 0,1$ ml/min) betroffen, was vermutlich auf den geringeren Altersdurchschnitt ($43 \pm 15,5$ Jahre) zurückzuführen ist. Das mittlere Alter der 11 Patienten mit Hyposalivation war im Vergleich zum gesamten Patientenkollektiv mit $49,9 \pm 14,2$ Jahren etwas höher. Durchschnittlich nahmen die Patienten mit einer Hyposalivation $1,4 \pm 1,7$ Medikamente am Tag ein, während es bei dem restlichen Patientenkollektiv im Mittel nur $0,7 \pm 1,2$ Medikamente am Tag waren. Neben dem Alter und der Medikamenteneinnahme gehört auch das weibliche Geschlecht zu den Risikofaktoren für eine Hyposalivation (Ohara et al. 2016). In der vorliegenden Pilotstudie waren mit 81,8 % ($n = 9$) mehr weibliche Patienten von einer Hyposalivation betroffen als männliche (18,2 %; $n = 2$). Dieses Ergebnis könnte jedoch mit der Geschlechterverteilung des Patientenkollektivs (65,3 % weiblich und 34,7 % männlich) zusammenhängen. Darüber hinaus hat auch eine mangelnde Flüssigkeitszufuhr oder Dehydratation (Fischer und Ship 1997) sowie psychische Zustände wie Angst, Stress oder Depressionen (Gholami et al. 2017) einen reduzierenden Einfluss auf die Speichelsekretion und können so die uSFR beeinflussen. Als Folge der erfolgreichen Umsetzung präventiver Maßnahmen verschiebt sich im Sinne der Morbiditätskompression die Auftrittswahrscheinlichkeit von Erkrankungen wie Parodontitis in höhere Altersphasen (Jordan und Micheelis 2016). Die erhöhte Prävalenz von Hyposalivation stellt demnach die Speicheldiagnostik von oralen Erkrankungen durch die Verschiebung des Auftretsalters von Parodontopathien vor eine große Herausforderung.

In dieser Pilotstudie war der Median der uSFR der Patienten in den Gruppen A und B mit 0,4 ml/min etwas höher als in der Gruppe C mit 0,3 ml/min. Ramenzoni et al. (2021) stellten im Rahmen ihrer Untersuchung zu oralen diagnostischen Methoden von Parodontitis fest, dass der Median der uSFR bei gesunden Patienten ($n = 20$) statistisch signifikant höher war als bei Patienten mit Parodontitis im Stadium III Grad B ($n = 20$). Dabei hatten die Patienten mit

gesundem Parodontium eine uSFR von 0,51 ml/min, während die uSFR der Patienten mit Parodontitis bei 0,34 ml/min lag (Ramenzoni et al. 2021). Den Ergebnissen von Vallabhan et al. (2020) zufolge liegt eine negative Korrelation zwischen der uSFR und dem Schweregrad der vorliegenden Parodontitis vor. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass die Parodontitis wie andere entzündliche Zustände einen verminderten Einfluss auf die Sekretion von Speichel ausübt (Vallabhan et al. 2020) und sie bestätigen die Befunde der vorliegenden Studie.

5.2.3.2 pH-Wert und Dichte

Die pH-Werte der Speichelproben lagen in allen Untersuchungsgruppen der vorliegenden Pilotstudie zwischen 6 und 7. Eine Ausnahme zeigte sich in der Gruppe A, hier hatte die Speichelprobe eines Patienten einen pH-Wert von 8. Ein neutraler bis schwach saurer pH-Wert des Ruhespeichels gilt als physiologisch (Humphrey und Williamson 2001). Der pH-Wert der untersuchten Speichelproben war in den Gruppen A (63,6 %) und B (62,5 %) überwiegend 7, während dieser pH-Wert in Gruppe C (37,5 %) deutlich seltener vorlag. Die unterschiedliche Verteilung der pH-Werte in der Gruppe C, bei Patienten mit Parodontitis, könnte einerseits mit den parodontalen Befunden, andererseits auch mit der Häufigkeit der Raucher (27,5 %) in dieser Gruppe zusammenhängen.

Lăzureanu et al. (2021) untersuchten die Eignung der pH-Werte des Speichels als Marker für die Schwere einer parodontalen Erkrankung und fanden heraus, dass ein signifikanter Unterschied zwischen den pH-Werten und den unterschiedlichen Stadien der parodontalen Erkrankung (parodontal gesund, Stadium I, Stadium II, Stadium III/Stadium IV) vorlag. Der pH-Wert des Speichels sank mit der zunehmenden Schwere der parodontalen Erkrankung und korrelierte negativ mit den Rauchgewohnheiten (Lăzureanu et al. 2021), wie es auch in der vorliegenden Pilotstudie festgestellt wurde.

Die anhand des kommerziellen Schnelltests bestimmte mittlere Dichte der Speichelproben lag in allen Untersuchungsgruppen bei $1,015 \pm 0,005$ g/ml und befand sich demnach im physiologischen Bereich (1,01–1,02 g/ml).

5.2.3.3 Leukozyten (LEU)

Leukozyten werden im Knochenmark gebildet und gelangen von dort aus in den Blutstrom, den sie über Diapedese verlassen, um an ihren Wirkort zu gelangen. Mit 30 bis 80 % machen neutrophile Granulozyten den Großteil der Leukozyten bei Erwachsenen aus. Ein Anstieg der im Blut zirkulierenden neutrophilen Granulozyten ist in der Regel mit einer Infektion, insbesondere bakteriellen Infektion, assoziiert. Auch im Speichel wird die Anzahl der neutrophilen Granulozyten als Repräsentative der oralen entzündlichen Belastung betrachtet (Landzberg et al. 2015).

In der vorliegenden Pilotstudie wurde mit dem Schnelltest Combur¹⁰Test® UX (Roche Diagnostics GmbH) nach maschineller Auswertung der Teststreifen mit dem Analysegerät Urisys 1100® ein statistisch signifikanter Unterschied in der Menge an Leukozyten im Speichel zwischen den Untersuchungsgruppen A und C festgestellt. Weiterhin wurden positive Korrelationen zwischen der Testfeldreaktion für den Parameter LEU und den beiden klinischen Indizes der parodontalen Entzündung, PSI und SBI, nachgewiesen.

In ihrer Studie fanden Ramenzoni et al. (2021) mit dem Combur⁹Test® (Roche Diagnostics GmbH) ebenfalls einen signifikanten Unterschied zwischen der Menge der Leukozyten im stimulierten ($p = 0,002$) und im unstimulierten ($p = 0,002$) Speichel von parodontal gesunden Patienten ($n = 20$) und von Patienten mit einer Parodontitis Stadium III Grad B ($n = 20$). Auch Winkelmann (2012) bestätigt in seiner Untersuchung diese Unterschiede in der Menge der Leukozyten im Speichel von Patienten mit einer schweren Form der chronischen Parodontitis ($n = 43$) und parodontal gesunden Patienten ($n = 37$) ($p < 0,001$). In den beiden Studien erfolgte zwar der Nachweis der Leukozyten mit einem nach dem gleichen Testprinzip funktionierenden Combur-Test® (Roche Diagnostics GmbH), aber anders als in der vorliegenden Pilotstudie wurden die Ergebnisse visuell ausgewertet. Ein weiterer Unterschied zwischen der Untersuchung von Winkelmann (2012) und der vorliegenden Pilotstudie lag in der Methode der Speichelprobenentnahme. In der Untersuchung von Winkelmann (2012) wurde der Speichel mit einem Watteträger im geschlossenen Mund über einen Zeitraum von einer Minute gesammelt und durch Rollen des Watteträgers auf den Teststreifen aufgetragen. Trotz unterschiedlicher Methoden untermauern die Ergebnisse dieser Studien die Ergebnisse der vorliegenden Pilotstudie und weisen darauf hin, dass mithilfe der durch den Schnelltest detektierten Menge an Leukozyten im Speichel Patienten mit Parodontitis von parodontal gesunden Patienten unterschieden werden können.

Die Untersuchungsgruppen B (Gingivitis) und C (Parodontitis) dieser Pilotstudie zeigten hingegen keinen statistisch signifikanten Unterschied in Bezug auf die mit dem Schnelltest nachgewiesene Menge an Leukozyten.

Aboodi et al. (2015) stellten jedoch am Modell der experimentellen Gingivitis einen signifikanten Anstieg der oralen neutrophilen Granulozyten am 21. Tag der entzündlichen Phase der Gingivitis im Vergleich zum Ausgangsniveau fest. Nach Therapie der experimentellen Gingivitis konnte eine Reduktion der oralen neutrophilen Granulozyten auf ein Level nahe des Ausgangsniveaus erreicht werden (Aboodi et al. 2015).

Landzberg et al. (2015) konnten mittels einer oralen Spülprobe und hämozytometrischer Quantifizierung zeigen, dass die Zahl der neutrophilen Granulozyten mit dem Grad der parodontalen Erkrankung (gesund, Gingivitis, milde, moderate und schwere Parodontitis)

zunahm. Landzberg et al. (2015) schussfolgerten entsprechend, dass die Anzahl der neutrophilen Granulozyten die totale orale entzündliche Belastung repräsentiert.

Bender et al. (2006) untersuchten die Leukozytenzahl anhand einer Spülprobe und quantitativer Auswertung mittels Fluoreszenzmikroskopie und Hämozytometrie von Patienten mit chronischer Parodontitis vor und nach der parodontalen Behandlung sowie einer parodontal gesunden Kontrollgruppe. Die Anzahl der oralen neutrophilen Granulozyten von Patienten mit parodontaler Erkrankung ($n = 53$) und einer gesunden Kontrollgruppe ($n = 14$) unterschied sich signifikant ($p < 0,001$). Bei Patienten, die gut auf die parodontale Behandlung (supra- und subgingivales Scaling und Wurzelglättung sowie Mundhygieneinstruktion) ansprachen, konnte eine Reduktion der Anzahl der oralen neutrophilen Granulozyten um 43 % im Vergleich zum Level vor Beginn der parodontalen Behandlung nachgewiesen werden (Bender et al. 2006).

Die Untersuchungsgruppen B (Gingivitis) und C (Parodontitis) dieser Pilotstudie zeigten jedoch keinen statistisch signifikanten Unterschied in Bezug auf die mit dem Schnelltest nachgewiesene Menge an Leukozyten, während dieser Unterschied zwischen den Gruppen A (parodontal gesund) und C (Parodontitis) statistisch signifikant war. Mit der Menge der Leukozyten, die mit diesem Schnelltest nachgewiesen werden konnte, konnte zwar das Vorhandensein einer Parodontitis bestätigt werden, die Unterschiede der Schweregrade der Zahnfleischentzündungen waren jedoch nicht nachweisbar. Dieses Ergebnis könnte mit der Anzahl der Patienten der Pilotstudie, mit einer niedrigen analytischen Sensitivität des Tests oder mit methodischen Faktoren, wie der fehlenden Berücksichtigung der Anzahl der vorhandenen Zähne oder des zirkadianen Rhythmus, zusammenhängen.

Das Vorkommen von Leukozyten, vor allem neutrophiler Granulozyten im gingivalen Sulkus, gilt als physiologisch. Entsprechend kommen auch im Speichel von parodontal gesunden Individuen Leukozyten vor (Schiött und Löe 1970). Ihre Rekrutierung und mikrobioziden Funktionen sind für die Aufrechterhaltung von parodontaler Gesundheit wichtig. In dieser Pilotstudie fiel der Test für LEU bei 25 Patienten negativ (TFR 1) aus. Davon waren 20 Patienten (80 %) in der Gruppe A, ein Patient (4 %) in der Gruppe B und vier Patienten (16 %) in der Gruppe C. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass geringe Mengen von Leukozyten im Speichel mit diesem Schnelltest nicht nachgewiesen werden können.

Die Anzahl der neutrophilen Granulozyten im Speichel wird nicht nur von dem Entzündungsgrad des parodontalen Gewebes, sondern auch von der Anzahl der vorhandenen Zähne beeinflusst. Die Mehrzahl der neutrophilen Granulozyten gelangen über den gingivalen Sulkus in die Mundhöhle (Schiött und Löe 1970). Rijkschroeff et al. (2017) konnten in ihrer Untersuchung bestätigen, dass bei zahnlosen Patienten eine geringere Anzahl an neutrophilen

Granulozyten in oralen Spülproben nachzuweisen sind als bei einer bezahnten Kontrollgruppe (≥ 24 Zähne).

In der vorliegenden Pilotstudie wurde die Anzahl der Zähne bei der Auswertung der Daten nicht berücksichtigt. Den Patienten in der Gruppe A fehlten durchschnittlich 0,4 Zähne, während den Patienten in der Gruppe B durchschnittlich 1,1 und in der Gruppe C durchschnittlich 3 Zähne fehlten. Das Maximum lag mit 11 fehlenden Zähnen bei einem Patienten in der Gruppe C (Parodontitis). Die fehlende Berücksichtigung dieser Unterschiede in der Anzahl der vorhandenen Zähne unter den Studienteilnehmern könnte dazu geführt haben, dass trotz erkennbarer Tendenz in den Testfeldreaktionen für den Parameter LEU die signifikanten Unterschiede für die Gruppe B zu den anderen Untersuchungsgruppen nicht statistisch nachgewiesen werden konnten. In der Gruppe B wurde bei 60 % der Patienten die Testfeldreaktion 3 festgestellt, während es in der Gruppe A nur bei 38,6 % und in der Gruppe C bei 40 % der Patienten der Fall war. In der Gruppe A hatten fast 46 % der Teilnehmer eine negative Testfeldreaktion, während in der Gruppe C fast 43 % die Testfeldreaktion 4 aufwiesen.

Die Anzahl der Leukozyten im Speichel variiert ebenfalls in Abhängigkeit von der Tageszeit mit niedrigen Werten am Morgen, einem Anstieg um das Vier- bis Fünffache während des Tages sowie einer Abnahme in der Nacht (Schiött und Løe 1970). In dieser Pilotstudie wurden jedoch die Patienten zu unterschiedlichen Tageszeiten untersucht. Tageszeitabhängige Schwankungen der gemessenen Speichelparameter in dieser Pilotstudie können demnach als eine Einflussgröße nicht ausgeschlossen werden.

In weiteren Untersuchungen sollten die Auswirkungen der zirkadianen Schwankungen und der Anzahl der Zähne auf die Testfeldreaktion für den Parameter LEU beachtet werden.

5.2.3.4 Hämoglobin (Hb)

Hämoglobin ist als Protein der Erythrozyten ein wichtiger Bestandteil des Blutes. Eine erhöhte Anzahl von Hämoglobin im Speichel ist auf Mikrobloodungen des parodontalen Gewebes bei Patienten mit Parodontitis oder Gingivitis zurückzuführen. Hämoglobin konnte in verschiedenen Studien bereits als geeigneter Biomarker im Speichel zum Screening (Nomura et al. 2016; Nomura et al. 2018) und zur Diagnostik von Parodontitis (Arias-Bujanda et al. 2020) aber auch Gingivitis (Gonçalves et al. 2011) identifiziert werden.

Der in der vorliegenden Pilotstudie durchgeführte Schnelltest zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Mengen des Hämoglobins im unstimulierten Gesamtspeichel der parodontal gesunden und der an Parodontitis erkrankten Patienten.

Darüber hinaus konnten in dieser Pilotstudie positive Korrelationen zu den Testfeldreaktionen für den Parameter Hb für die mittleren SBI- und mittleren PSI-Werte nachgewiesen werden.

Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass die Testfeldreaktionen für den Parameter Hb entzündliche Veränderungen des Parodontiums aufzeigen können.

Winkelmann (2012) wies unter Anwendung eines visuell ausgewerteten Combur-Tests® einen statistisch signifikanten Unterschied ($p = 0,0321$) der detektierten Menge an Hämoglobin in den Speichelproben von parodontal gesunden Probanden ($n = 37$) und Probanden mit einer schweren Form der chronischen Parodontitis ($n = 43$) nach.

Ramenzoni et al. (2021) konnten eine erhöhte Menge an Hb mit dem visuell ausgewerteten Combur⁹Test® (Roche Diagnostics GmbH) von Patienten mit Parodontitis im Stadium III Grad B ($n = 20$) im Vergleich zu einer parodontal gesunden Kontrollgruppe ($n = 20$) sowohl im unstimulierten ($p = 0,0007$) als auch im stimulierten ($p = 0,006$) Speichel feststellen.

Diese Ergebnisse von Ramenzoni et al. (2021) und Winkelmann (2012) bestätigen die Ergebnisse dieser Pilotstudie und weisen ebenfalls darauf hin, dass zukünftig Patienten mit Parodontitis von Patienten mit gesundem Parodontium mittels des Schnelltest zum Nachweis von Hämoglobin unterschieden werden können.

In dieser Pilotstudie konnte jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Untersuchungsgruppen B (Gingivitis) und C (Parodontitis) in Bezug auf die detektierte Menge an Hämoglobin im Speichel nachgewiesen werden. Das deutet darauf hin, dass mit dieser Methode der Schweregrad der Zahnfleischentzündung nicht festzustellen war. Sowohl bei Gingivitis als auch bei aktiven Phasen der Parodontitis gilt die Blutung auf Sondierung als primäres Symptom der parodontalen Entzündung. Entsprechend konnten bei Patienten mit Gingivitis, aber auch bei Patienten mit Parodontitis eine höhere Anzahl an Blutproteinen wie Hämoglobin und Albumin nachgewiesen werden, die vereinbar mit spontanen Blutungen des entzündeten parodontalen Gewebes sind (Gonçalves et al. 2011; Gonçalves et al. 2010; Henskens et al. 1993). Die Ergebnisse der Studie von Nam et al. (2015) bestätigen die Ergebnisse der vorliegenden Pilotstudie und weisen darauf hin, dass die Hämoglobinkonzentration im Speichel nicht mit der Schwere einer parodontalen Erkrankung assoziiert ist. In ihrer Untersuchung wurden die Teilnehmer entsprechend Ihrer CPI-Codes, die den PSI-Codes entsprechen, gruppiert und anhand ihrer Hämoglobinkonzentration im unstimulierten Gesamtspeichel verglichen. Patienten mit einem CPI von 4 hatten mit $9,48 \mu\text{g/ml}$ die höchste, Patienten mit einem CPI von 1 mit $0,48 \mu\text{g/ml}$ die geringste Hämoglobinkonzentration im unstimulierten Gesamtspeichel, während Patienten mit einem CPI von 2 jedoch eine höhere ($3,79 \mu\text{g/ml}$) Hämoglobinkonzentration als Patienten mit einem CPI von 3 aufwiesen ($1,28 \mu\text{g/ml}$) (Nam et al. 2015). Trotz der fehlenden Assoziation zwischen der Hämoglobinkonzentration und dem Schweregrad der parodontalen Erkrankung schlussfolgern Nam et al. (2015), dass sich der Nachweis von Hämoglobin im Speichel für die Detektion einer vorhandenen Parodontitis eignet.

Wie die im Speichel nachgewiesene Menge des Parameters LEU ist auch die Menge des Parameters Hb von patientenindividuellen aber auch methodischen Einflussgrößen abhängig. Martí et al. (2002) untersuchten den Speichel von 101 zahnlosen Patienten und 83 bezahnten parodontal gesunden Patienten. Während die zahnlosen Probanden kein Hämoglobin im Speichel aufwiesen, konnte Hämoglobin bei 67 % der Patienten in der Kontrollgruppe nachgewiesen werden. Daraus schlussfolgerten Nomura et al. (2012), dass Blutungen aufgrund Verletzungen der oralen Mukosa im Vergleich zu Blutungen des Parodontiums eher selten vorkommen und dass der Schwellenwert eines Screening- oder diagnostischen Tests für Parodontitis mit dem Parameter Hb an die Anzahl der Zähne der Testperson angepasst werden sollte (Nomura et al. 2018; Nomura et al. 2012). Darüber hinaus unterliegt der Hämoglobinspiegel im Speichel zirkadianen Schwankungen mit erhöhten Werten am Morgen (Okada et al. 2017). Analog zu den Erkenntnissen für den Parameter LEU kann die fehlende Berücksichtigung der Anzahl der Zähne der Patienten und des zirkadianen Rhythmus in der vorliegenden Pilotstudie ebenfalls die Menge an Hämoglobin im Speichel beeinflusst haben.

5.2.3.5 Protein (PRO)

Das Testfeld für den Parameter PRO des in dieser Studie verwendeten Schnelltests ist besonders sensitiv für Albumin (Roche Diagnostics 2014). Albumin stellt mit 60 % den größten Anteil der Plasmaproteine dar, wird in der Leber synthetisiert und dient als Transportprotein im Blut. Nur ein geringer Anteil des im Speichel vorkommenden Albumins entstammt den Speicheldrüsen (Henskens et al. 1993; Sweeney und Beeley 1990). Vielmehr wird das Vorkommen von Albumin im Speichel auf die Beimengung von Sulkusflüssigkeit als physiologisches Transsudat oder als Exsudat von gingivalen oder parodontalen Entzündungen zurückgeführt (Henskens et al. 1993; Kang und Kho 2019; Kaufman und Lamster 2002; Schenkels et al. 1995). Ebenfalls führt eine Destruktion der oralen Mukosa zu einer erhöhten Albuminkonzentration im Speichel (Kaufman und Lamster 2002).

Die Konzentration von Plasma und damit von Albumin im Speichel ist von der Fließrate der Sulkusflüssigkeit abhängig. Des Weiteren wird die Konzentration von Albumin von dem Grad der Verdünnung der Sulkusflüssigkeit im Speichel beeinflusst. Der Grad der Verdünnung wiederum ist abhängig von der Speichelfließrate. Helmerhorst et al. (2018) gehen davon aus, dass Plasma und die darin enthaltenen Biomarker nach dem Eintritt in die Mundhöhle mindestens um den Faktor 1000 verdünnt werden.

Eine erhöhte Albuminkonzentration im Speichel wurde mit Parodontitis (Wu et al. 2009) und auch mit Gingivitis assoziiert (Henskens et al. 1993; Gonçalves et al. 2011).

Henskens et al. (1993) verglichen die mittels Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) nachgewiesenen Konzentrationen u. a. von Gesamtprotein und Albumin im unstimulierten Gesamtspeichel von Patienten mit gesundem Parodontium (n = 19), mit Gingivitis (n = 67) und

mit Parodontitis ($n = 60$). Bei Patienten mit Gingivitis und Parodontitis konnten sie eine statistisch signifikant höhere Menge an Albumin im Speichel als bei Patienten mit einem gesunden Parodontium nachweisen. Die Proteinkonzentrationen im Speichel der Teilnehmer der drei Untersuchungsgruppen unterschieden sich ebenfalls statistisch signifikant voneinander. Zudem konnten die Autoren eine positive Korrelation zwischen den Albumin- und Gesamtproteinkonzentrationen im Speichel feststellen (Henskens et al. 1993). Sie schlussfolgerten aus ihren Ergebnissen, dass die höhere Konzentration von Plasmaproteinen im Speichel auf einen gesteigerten Austritt von Plasmaproteinen aufgrund entzündlich bedingter Exsudation bei Patienten mit Gingivitis und Parodontitis zurückzuführen ist und sich sowohl Albumin als auch Gesamtprotein als Marker für parodontale Entzündungen eignen (Henskens et al. 1993). Dies deckt sich mit den Ergebnissen von Kejriwal et al. (2014), die ebenfalls einen statistisch signifikanten Unterschied der Konzentration von Gesamtprotein im Speichel von Patienten mit Gingivitis und Parodontitis im Vergleich zu parodontal gesunden Personen nachweisen konnten.

In dieser Pilotstudie wurde zwischen den Untersuchungsgruppen A und C ein statistisch relevanter Unterschied in der mit dem Schnelltest detektierten Proteinmenge im Speichel festgestellt. Das weist darauf hin, dass das Testfeld für den Parameter PRO dieses Schnelltests zukünftig für ein Parodontitis-Screening eingesetzt werden könnte.

Anders jedoch als in der vorliegenden Pilotstudie stellten Ramenzoni et al. (2021) keinen statistisch signifikanten Unterschied in der mit dem Combur⁹Test[®] (Roche Diagnostics GmbH) nachgewiesenen Proteinmenge im stimulierten ($p = 0,3$) und unstimulierten ($p = 0,9$) Speichel von parodontal gesunden Probanden ($n = 20$) und Patienten mit Parodontitis Stadium III Grad B ($n = 20$) fest. Dies könnte an unterschiedlichen Faktoren u. a. aber an der Methode der Auswertung liegen. Während in der Studie von Ramenzoni et al. (2021) die Auswertung visuell erfolgte, wurde in der vorliegenden Studie die Auswertung des Schnelltests instrumentell durchgeführt.

Bei der Betrachtung der Konzentration und des Nachweises von Albumin im Speichel muss berücksichtigt werden, dass nicht nur das Vorhandensein einer Parodontitis, sondern auch weitere Faktoren den Albuminspiegel im Speichel beeinflussen. Die Albuminkonzentration im Speichel ist z. B. bei aktiven Rauchern signifikant geringer als bei Nichtrauchern (Kibayashi et al. 2007). Ein signifikanter Zusammenhang ist ebenfalls zwischen der Karieslast eines Patienten und der Konzentration von Albumin im Speichel nachgewiesen worden (Hegde et al. 2014). Diese Faktoren könnten auch zu den unterschiedlichen Ergebnissen in den Studien geführt haben.

5.2.3.6 Nitrit (NIT) und Glucose (GLU)

Nitrit dient dem indirekten Nachweis von Stickstoffmonoxid (NO) in biologischen Flüssigkeiten und gilt als Biomarker für die aktiven Phasen parodontaler Erkrankungen (Poorsattar Bejeh-Mir et al. 2014). Parwani et al. (2012) wiesen eine statistisch signifikante Zunahme der NO-Konzentration im unstimulierten Speichel, indirekt über den Nachweis von Nitrit, bei Patienten mit Gingivitis (n = 30) und Parodontitis (n = 30) verglichen mit einer parodontal gesunden Kontrollgruppe nach. Auch konnten Parwani et al. (2012) eine positive Korrelation der Sondierungstiefen und der NO-Konzentration im Speichel feststellen und schlussfolgerten, dass es einen linearen Zusammenhang zwischen der Schwere einer Parodontitis und der NO-Konzentration im unstimulierten Speichel gibt. Allerdings gibt es auch konträre Ergebnisse, die eine niedrigere Konzentration an NO-Metaboliten wie Nitrit im Speichel von Patienten mit Parodontitis verglichen mit einer gesunden Kontrollgruppe nachweisen konnten (Andrukhov et al. 2013). Eine mögliche Erklärung für die Diskrepanz der Ergebnisse ist nach Andrukhov et al. (2013) der Raucherstatus der Probanden, da Raucher eine verringerte NO-Konzentration, gemessen an der Nitrit-Konzentration, im Speichel aufweisen (Bodis und Haregewoin 1994). Hingegen könnten auch Speichelproteine, die bei Patienten mit Parodontitis im Speichel vermehrt vorkommen, als ‚NO-Fänger‘ Einfluss auf die Konzentration der NO-Metabolite im Speichel haben (Andrukhov et al. 2013). In der vorliegenden Pilotstudie konnte im Rahmen der explorativen Statistik mit dem Schnelltest bei der Mehrzahl der Studienteilnehmer (85,5 %) Nitrit im Speichel, ohne statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein von Nitrit im Speichel und der Untersuchungsgruppe, nachgewiesen werden. Auch Ramenzoni et al. (2021) konnten mittels des visuell ausgewerteten Schnelltests keinen signifikanten Unterschied des Nachweises von Nitrit im Speichel von parodontal gesunden und parodontal erkrankten Patienten feststellen.

In der vorliegenden Pilotstudie war mittels des Schnelltests bei keinem Teilnehmer Glucose im unstimulierten Gesamtspeichel nachweisbar. Ramenzoni et al. (2021) konnten ebenfalls keine Glucose mittels des Schnelltests im Speichel nachweisen. Dies kann darauf zurückgeführt werden, dass die praktische Nachweisgrenze des Schnelltests 40 mg/dl beträgt (Roche Diagnostics 2014) und für die geringen Glucosekonzentrationen im Speichel nicht geeignet ist. Die Glucosekonzentrationen im Speichel liegen Abikshyeet et al. (2012) zufolge zwischen 4,22 mg/dl bei Patienten mit Diabetes mellitus und 1,23 mg/dl bei der Kontrollgruppe.

5.2.4 Sensitivität und Spezifität des Schnelltests

Als Screening wird der systematische Prozess bezeichnet aktiv an eine großen Anzahl von asymptomatischen Menschen heranzutreten und diesen ein Angebot zu unterbreiten, das entweder eine bestimmte Erkrankung diagnostiziert oder eine Risikogruppe für diese Erkrankung herausfiltert (Steele 2018).

Aufgrund der hohen Prävalenz von parodontalen Erkrankungen in der Bevölkerung ist ein Screeninginstrument zur schnellen, effizienten und frühzeitigen Erkennung parodontaler Erkrankungen von zentraler Bedeutung.

Die Fähigkeit eines Verfahrens, Individuen mit Krankheitsrisiko korrekt zu identifizieren, wird als Sensitivität und die Fähigkeit, Individuen ohne Krankheitsrisiko korrekt auszuschließen, als Spezifität bezeichnet (Wilson et al. 1968). Ein geeignetes Screeningverfahren zeichnet sich einerseits durch eine möglichst hohe Sensitivität, andererseits durch eine geringere Spezifität aus (Spix und Blettner 2012), besonders wenn die Konsequenz eines positiven Testergebnisses eine weiterführende diagnostische Untersuchung ist. Bei einer hohen Sensitivität ist die Rate der falsch-negativen Testergebnisse gering und so auch der Anteil der Patienten, die nicht die nötige Therapie erhalten. Bei einer geringen Spezifität wird hingegen eine erhöhte Rate falsch-positiver Ergebnisse toleriert. In der zweiten Stufe eines Screeningverfahrens werden anschließend die ‚falsch-positiv‘ getesteten Patienten mit weiterführenden diagnostischen Verfahren identifiziert, um eine Übertherapie zu vermeiden.

Primal et al. (2014) untersuchten im Rahmen einer retrospektiven Querschnittsstudie die Vorhersagekraft des Periodontal Screening and Recording (PSR), der dem deutschen PSI entspricht, in Bezug auf die parodontale Diagnose. Es wurde für einen PSR-Wert ≥ 3 eine Sensitivität von 88,8 % und eine Spezifität von 52,1 % für die Diagnose einer chronischen Parodontitis festgestellt (Primal et al. 2014).

In der hier vorliegenden Pilotstudie konnte im Rahmen der explorativen Statistik im Basis-Szenario für den Parameter Hb eine Sensitivität von 77,5 % und eine Spezifität von 53,5 % festgestellt werden. Die Sensitivität des Parameters Hb ist um 11,3 % geringer als die Sensitivität des PSI (88,8 %). Ein Screening mit dem Schnelltest hätte im Vergleich zu einem Screening mit dem PSI eine höhere Anzahl von ‚falsch-negativ‘ getesteten Personen zur Folge, die nicht die nötige Therapie erhielten. Die Spezifität eines Screenings mit Hilfe des Parameters Hb (53,5 %) erreicht in etwa der Spezifität des PSI (52,1 %). Für den Parameter LEU ergab sich in der vorliegenden Pilotstudie eine Sensitivität von 82,5 % und eine Spezifität von 34,5 %. Die Sensitivität eines Screeningverfahrens mit diesem Schnelltest ist für den Parameter LEU nur um 6,3 % geringer als die Sensitivität des PSI (88,8 %). Die Spezifität des Screenings mit dem Parameter LEU ist um 17,6 % geringer als die Spezifität des PSI (52,1 %). Dies hätte bei einem Screening mit dem Parameter LEU eine höhere Rate falsch-positiver Ergebnisse verglichen mit einem Screening mit dem PSI zufolge. Bei Anwendung des Schnelltests müsste demnach eine höhere Anzahl an Personen die zweite Stufe des Screenings, die Erhebung eines vollständigen Parodontalstatus, durchlaufen.

Werden, wie im zweiten Szenario, die Patienten mit Gingivitis ebenfalls wie die Patienten mit Parodontitis den erkrankten Patienten zugeordnet, im Sinne eines Screeningverfahrens für

Parodontitis und seiner Vorstufe Gingivitis, führt dies zu einer Steigerung der Spezifität, während die Sensitivität nahezu unverändert bleibt. Im Rahmen der explorativen Statistik zeigt der Schnelltest im zweiten Szenario für den Parameter LEU eine Sensitivität von 88,8 % und eine Spezifität von 61,4 %. Die Sensitivität des Schnelltests mit dem Parameter Hb liegt bei 72,5 % und die Spezifität bei 72,7 %.

An dieser Stelle ist kritisch anzumerken, dass im Rahmen der vorliegenden Pilotstudie keine diagnostische Referenzmethode durchgeführt wurde, sondern die Zuteilung der Patienten in die Untersuchungsgruppen auf den Ergebnissen des PSI beruhen. Dies kann zu einer Fehleinschätzung bei der Einteilung der Patienten in die Untersuchungsgruppen und so zu einer verzerrten Darstellung der Sensitivität und Spezifität des Schnelltests geführt haben. In zukünftigen Untersuchungen sollte für eine zuverlässige Gruppeneinteilung ein vollständiger Parodontalstatus mit Staging und Grading durchgeführt werden.

Es ist bekannt, dass eine Kombination von verschiedenen Biomarkern eine Steigerung der Sensitivität und Spezifität zur Folge haben kann (Ramseier et al. 2009; Ebersole et al. 2015). Insbesondere die Kombination von Biomarkern, die unterschiedliche biologische Prozesse der Parodontitis kennzeichnen, wie z. B. den parodontalen Gewebeabbau oder den Knochenstoffwechsel, können sich ergänzen und aller Voraussicht nach Phasen des Abbaus des parodontalen Stützgewebes von gingivaler Entzündung und parodontaler Gesundheit unterscheiden (Ebersole et al. 2015).

5.3 Schlussfolgerung

Die Ergebnisse der vorliegenden Pilotstudie weisen darauf hin, dass Speichel als Untersuchungsmedium für einen Parodontitis-Schnelltest geeignet ist. Anhand der mit dem Schnelltest im unstimulierten Gesamtspeichel detektierbaren Biomarker LEU und Hb ist eine Unterscheidung von Individuen mit einem gesunden Parodontium von Patienten mit Parodontitis möglich. Dies führte zur Ablehnung der aufgestellten Nullhypothesen, die besagten, dass es keinen Unterschied zwischen den, mit dem Schnelltest gemessenen Mengen an Leukozyten bzw. Hämoglobin im Speichel bei Patienten mit Parodontitis und parodontal gesunden Patienten gibt.

Die fehlende eindeutige Diskrimination von Patienten mit Gingivitis und Patienten mit Parodontitis stellt jedoch derzeit eine Limitation des in dieser Pilotstudie untersuchten Schnelltests dar. Hier erlauben die Ergebnisse der vorliegenden Pilotstudie keine Ablehnung der Nullhypothesen, die besagten, dass es keine Unterschiede zwischen der mit dem Schnelltest gemessenen Menge an Leukozyten bzw. Hämoglobin im Speichel von Patienten mit Parodontitis verglichen mit Patienten mit Gingivitis gibt. Durch eine Kombination der Biomarker dieses Schnelltests mit anderen Biomarkern, die mit den destruierenden Prozessen

der Parodontitis assoziiert sind, beispielsweise MMP-8, könnte vermutlich eine Differenzierung der Patienten mit Gingivitis und Parodontitis erreicht werden.

Die explorative Untersuchung dieser Pilotstudie zeigte, dass der Schnelltest mit dem Parameter Protein (PRO), einen weiteren für die Parodontitis relevanten Biomarker im unstimulierten Gesamtspeichel detektiert. Anhand der Proteinmenge im Speichel konnten Patienten mit Parodontitis von parodontal gesunden Patienten jedoch nicht von Patienten mit Gingivitis unterschieden werden. Für den Parameter Glucose konnte der Schnelltest keinen Nachweis erbringen. Der Parameter Nitrit (NIT) wurde zwar mit dem Schnelltest im Speichel detektiert, allerdings konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen den Untersuchungsgruppen und dem Vorkommen von Nitrit im Speichel nachgewiesen werden.

Es zeigte sich im Rahmen dieser Pilotstudie, dass die Sensitivität und die Spezifität für die Parameter LEU und Hb ähnlich der des PSI sind. Allerdings hätte verglichen mit dem PSI ein Screeningverfahren mit dem Parameter Hb mehr ‚falsch-negativ‘ getestete und ein Screeningverfahren mit dem Parameter LEU mehr ‚falsch-positiv‘ getestete Individuen zur Folge. Dennoch lassen die Ergebnisse die Schlussfolgerung zu, dass der Schnelltest zukünftig eine geeignete nichtinvasive, zeit- und kosteneffektive Alternative zum Parodontalen Screening Index sein könnte.

In zukünftigen Studien kann durch Erhebung eines Parodontalstatus und durch eine nähere Beschreibung des Parodontitisfalls mittels Staging und Grading eine genauere Einordnung der Patienten in verschiedene Krankheitsgruppen geleistet sowie die Diagnosefähigkeit des Schnelltests präziser überprüft werden. Weiterhin sollten in zukünftigen Studien der zirkadiane Rhythmus und die Anzahl der vorhandenen Zähne berücksichtigt werden.

6 Zusammenfassung

Das Ziel dieser Pilotstudie war es zu überprüfen, ob ein in der Urinanalyse gebräuchlicher Schnelltest, mit Speichel als Untersuchungsmedium, für diagnostische Zwecke bei entzündlichen Parodontalerkrankungen eingesetzt werden könnte. Der Speichel enthält Biomarker, die mit der Parodontitis und ihren entzündlichen und degenerativen Prozessen assoziiert werden, und kann auch von unerfahrenen Personen oder gar von Patienten selbst entnommen und getestet werden.

An der vorliegenden Pilotstudie nahmen 124 Patienten ($43 \pm 15,5$ Jahre; ♂ 34,7 %; ♀ 65,3 %) teil. Vor der Erfassung der klinischen Befunde gaben die Patienten eine Speichelprobe (unstimuliert) im Spuckverfahren ab. Der Speichel wurde unmittelbar nach der Probenentnahme auf den Teststreifen Combur¹⁰Test[®] UX (Roche Diagnostics GmbH) aufgetragen und mit dem Analysegerät Urisys 1100[®] (Roche Diagnostics GmbH) ausgewertet. Als Parodontitis relevante Biomarker wurden u. a. Leukozyten (LEU), Hämoglobin (Hb) und als klinische Parameter der PSI, SBI, API und DMF-T-Index erfasst. Anhand der erhobenen PSI-Codes wurden die Patienten in drei Untersuchungsgruppen eingeteilt. Patienten mit einem PSI Code von 0 in mindestens vier Sextanten wurden der Gruppe A (parodontal gesund; Kontrollgruppe), Patienten mit einem PSI-Code von 1 oder 2 in mindestens vier Sextanten der Gruppe B (Gingivitis) und Patienten mit einem PSI Code 3 oder 4 in mindestens vier Sextanten wurden der Gruppe C (Parodontitis) zugeordnet. Der statistische Test auf Unterschied der primären Zielgrößen (LEU und Hb) im Speichel von Patienten mit Parodontitis und Patienten mit Gingivitis bzw. parodontal gesunden Patienten erfolgte mit dem Mann-Whitney-U-Test. Die Korrelationen zwischen den primären Zielgrößen und den klinischen Parametern (PSI, SBI) wurde mit der Rangkorrelation nach Spearman untersucht. Zur explorativen Untersuchung der Sensitivität und Spezifität des Schnelltests wurde eine ROC-Analyse durchgeführt. Für die ROC-Analyse wurden zwei Szenarien aufgestellt: Basis-Szenario (Gruppen A und B: gesund, Gruppe C: krank), zweites Szenario (Gruppe A: gesund, Gruppen B und C: krank).

Im Speichel der Patienten in der Gruppe C wurde im Vergleich zu den Patienten der Gruppe A statistisch signifikant höhere Mengen an LEU und Hb mit dem Schnelltest nachgewiesen ($p \leq 0,001$). Die Menge dieser Biomarker unterschied sich jedoch zwischen den Gruppen B und C nicht signifikant. Zwischen dem mittleren PSI bzw. dem SBI und den Testfeldreaktionen für die Parameter LEU und Hb konnte explorativ ein statistisch signifikanter positiver Zusammenhang nachgewiesen werden ($p \leq 0,001$). Die im Rahmen der explorativen Statistik durchgeführte ROC-Analyse bestätigte die diagnostische Fähigkeit der Parameter LEU und Hb in beiden Szenarien. Im Basis-Szenario erwiesen sich Hb als gut (AUC = 0,699) und LEU als befriedigend (AUC = 0,660) und im zweiten Szenario erwiesen sich LEU (AUC = 0,832) als sehr gut und Hb (AUC = 0,783) als gut.

Die Ergebnisse dieser Pilotstudie weisen darauf hin, dass der untersuchte kommerzielle Schnelltest mit den Testparametern Hb und LEU für ein Parodontitis-Screening mit Speichel geeignet sein könnte.

7 Literaturverzeichnis

- Abikshyeet P, Ramesh V, Oza N (2012) Glucose estimation in the salivary secretion of diabetes mellitus patients. *Diabetes Metab Syndr Obes* 5: 149–154.
- Aboodi GM, Sima C, Moffa EB, Crosara KTB, Xiao Y, Siqueira WL, Glogauer M (2015) Salivary Cytoprotective Proteins in Inflammation and Resolution during Experimental Gingivitis-A Pilot Study. *Front Cell Infect Microbiol* 5: 92.
- Ambadi S, Pudukulangara A (2015) Accuracy of Periodontal Screening and Recording as a Screening Tool for Assessing Periodontal Status and Estimation of Periodontal Treatment Needs and Its Comparison with Routine Periodontal Examination. *Journal of Health Sciences & Research* 6 (2): 33–36.
- Andrukhov O, Haririan H, Bertl K, Rausch W-D, Bantleon H-P, Moritz A, Rausch-Fan X (2013) Nitric oxide production, systemic inflammation and lipid metabolism in periodontitis patients: possible gender aspect. *J Clin Periodontol* 40 (10): 916–923.
- Arias-Bujanda N, Regueira-Iglesias A, Balsa-Castro C, Nibali L, Donos N, Tomás I (2020) Accuracy of single molecular biomarkers in saliva for the diagnosis of periodontitis: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol* 47 (1): 2–18.
- Armitage GC (1995) Clinical evaluation of periodontal diseases. *Periodontol* 2000 7: 39–53.
- Axelsson P, Lindhe J, Nyström B (1991) On the prevention of caries and periodontal disease. Results of a 15-year longitudinal study in adults. *J Clin Periodontol* 18 (3): 182–189.
- Bartold PM, Cantley MD, Haynes DR (2010) Mechanisms and control of pathologic bone loss in periodontitis. *Periodontol* 2000 53: 55–69.
- Baynes JW (1991) Role of oxidative stress in development of complications in diabetes. *Diabetes* 40 (4): 405–412.
- Bellagambi FG, Lomonaco T, Salvo P, Vivaldi F, Hangouët M, Ghimenti S, Biagini D, Di Francesco F, Fuoco R, Errachid A (2020) Saliva sampling: Methods and devices. An overview. *Trends Analyt Chem* 124: 115781.
- Bender JS, Thang H, Glogauer M (2006) Novel rinse assay for the quantification of oral neutrophils and the monitoring of chronic periodontal disease. *J Periodontal Res* 41 (3): 214–220.
- Bhadbhade SJ, Acharya AB, Thakur S (2012) Correlation between probing pocket depth and neutrophil counts in dental plaque, saliva, and gingival crevicular fluid. *Quintessence Int.* 43 (2): 111–117.

- Biomarker Definitions Working Group (2001) Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 69 (3): 89–95.
- Bodis S, Haregewoin A (1994) Significantly reduced salivary nitric oxide levels in smokers. *Ann Oncol* 5 (4): 371–372.
- Borden SM, Golub LM, Kleinberg I (1977) The effect of age and sex on the relationship between crevicular fluid flow and gingival inflammation in humans. *J Periodontal Res* 12 (3): 160–165.
- Bosshardt DD (2018) The periodontal pocket; pathogenesis, histopathology and consequences. *Periodontol* 2000 76 (1): 43–50.
- Bradshaw DJ, Marsh PD, Watson GK, Allison C (1997) Oral anaerobes cannot survive oxygen stress without interacting with facultative/aerobic species as a microbial community. *Lett Appl Microbiol* 25 (6): 385–387.
- Brecx MC, Fröhlicher I, Gehr P, Lang NP (1988) Stereological observations on long-term experimental gingivitis in man. *J Clin Periodontol* 15 (10): 621–627.
- Buzalaf MAR, Ortiz AdC, Carvalho TS, Fideles SOM, Araújo TT, Moraes SM, Buzalaf NR, Reis FN (2020) Saliva as a diagnostic tool for dental caries, periodontal disease and cancer: is there a need for more biomarkers? *Expert Rev Mol Diagn* 20 (5): 1–13.
- Chang J, Meng H-W, Lalla E, Lee C-T (2021) The impact of smoking on non-surgical periodontal therapy: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol* 48 (1): 60–75.
- Chapple ILC, Mealey BL, van Dyke TE, Bartold PM, Dommisch H, Eickholz P, Geisinger ML, Genco RJ, Glogauer M, Goldstein M, Griffin TJ, Holmstrup P, Johnson GK, Kapila Y, Lang NP, Meyle J, Murakami S, Plemons J, Romito GA, Shapira L, Tatakis DN, Teughels W, Trombelli L, Walter C, Wimmer G, Xenoudi P, Yoshie H (2018) Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium; Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Clin Periodontol* 45 (Suppl 20): 68-77.
- Chen MX, Zhong YJ, Dong QQ, Wong HM, Wen YF (2021) Global, regional, and national burden of severe periodontitis, 1990-2019: An analysis of the Global Burden of Disease Study 2019. *J Clin Periodontol* 48 (9): 1165–1188.
- Claffey N, Nylund K, Kiger R, Garrett S, Egelberg J (1990) Diagnostic predictability of scores of plaque, bleeding, suppuration and probing depth for probing attachment loss. 3 1/2 years of observation following initial periodontal therapy. *J Clin Periodontol* 17 (2): 108–114.

- Corbet EF, Davies WI (1993) The role of supragingival plaque in the control of progressive periodontal disease. A review. *J Clin Periodontol* 20 (5): 307–313.
- Corbett TL, Dawes C (1998) A comparison of the site-specificity of supragingival and subgingival calculus deposition. *J Periodontol* 69 (1): 1–8.
- Daly CG, Mitchell DH, Highfield JE, Grossberg DE, Stewart D (2001) Bacteremia due to periodontal probing: a clinical and microbiological investigation. *J Periodontol* 72 (2): 210–214.
- Dannewitz B, Krieger JK, Hüsing J, Eickholz P (2006) Loss of molars in periodontally treated patients: a retrospective analysis five years or more after active periodontal treatment. *J Clin Periodontol* 33 (1): 53–61.
- Dawes C (1972) Circadian rhythms in human salivary flow rate and composition. *J Physiol* 220 (3): 529–545.
- Dawes C (1987) Physiological factors affecting salivary flow rate, oral sugar clearance, and the sensation of dry mouth in man. *J Dent Res* 66: 648–653.
- Delli K, Spijkervet FKL, Kroese FGM, Bootsma H, Vissink A (2014) Xerostomia. *Monogr Oral Sci* 24: 109–125.
- Deschner J, Haak T, Jepsen S, Kocher T, Mehnert H, Meyle J, Schumm-Draeger P-M, Tschöpe D (2011) Diabetes mellitus und Parodontitis. Wechselbeziehung und klinische Implikationen. Ein Konsensuspapier. *Der Internist* 52 (4): 466–477.
- Deutsche Gesellschaft für Parodontologie e. V. (2021) PSI; der Parodontale Screening Index [Internet]. <https://dgparo.de/forschung-praxis/parodontale-risikobeurteilung-psi/>. 26.05.2022
- Dietrich T, Bernimoulin J-P, Glynn RJ (2004) The effect of cigarette smoking on gingival bleeding. *J Periodontol* 75 (1): 16–22.
- Dietrich T, Sharma P, Walter C, Weston P, Beck J (2013) The epidemiological evidence behind the association between periodontitis and incident atherosclerotic cardiovascular disease. *J Periodontol* 84 (4 Suppl): 70-84.
- Durand R, Roufegarinejad A, Chandad F, Rompré PH, Voyer R, Michalowicz BS, Emami E (2019) Dental caries are positively associated with periodontal disease severity. *Clin Oral Investig* 23 (10): 3811–3819.
- Ebersole JL, Schuster JL, Stevens J, Dawson D, Kryscio RJ, Lin Y, Thomas MV, Miller CS (2013) Patterns of salivary analytes provide diagnostic capacity for distinguishing chronic adult periodontitis from health. *J Clin Immunol* 33 (1): 271–279.

- Ebersole JL, Nagarajan R, Akers D, Miller CS (2015) Targeted salivary biomarkers for discrimination of periodontal health and disease(s). *Front Cell Infect Microbiol* 5: 62.
- Emrich LJ, Shlossman M, Genco RJ (1991) Periodontal disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Periodontol* 62 (2): 123–131.
- Europäisches Parlament, Rat der Europäischen Union (2014) Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG. *Amtsblatt der Europäischen Union* (L158): 1–76.
- Famili P, Anzur N, Shah N, Family L (2018) Early diagnosis of periodontal disease needs less treatment and prevents tooth loss. *J Dent Health Oral Disord Ther* 9 (3): 201–203.
- Fischer D, Ship JA (1997) The effect of dehydration on parotid salivary gland function. *Spec Care Dentist* 17 (2): 58–64.
- Fischer K, Menzel C (2012) Repetitorium; Sondieren von A bis Z - Grundlagen der Parodontalen Befundung. *Quintessenz* 63 (6): 735–739.
- Gemeinsamer Bundesausschuss (2021) Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche vertragszahnärztliche Versorgung (Behandlungsrichtlinie); Befunderhebung und Diagnose einschließlich Dokumentation; Parodontaler Screening-Index (PSI) [Internet]. <https://www.g-ba.de/richtlinien/32/>. BAnz AT 08.03.2022 B4. Zugriffen: 10. Mai 2022
- Gholami N, Hosseini Sabzvari B, Razzaghi A, Salah S (2017) Effect of stress, anxiety and depression on unstimulated salivary flow rate and xerostomia. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects* 11 (4): 247–252.
- Glockmann E, Panzner K-D, Huhn P, Sigusch B-W, Glockmann K (2011) Ursachen des Zahnverlustes in Deutschland; Dokumentation einer bundesweiten Erhebung (2007). *IDZ-Information* 2: 1–34.
- Gonçalves LDR, Soares MR, Nogueira FCS, Garcia C, Camisasca DR, Domont G, Feitosa ACR, Pereira DA, Zingali RB, Alves G (2010) Comparative proteomic analysis of whole saliva from chronic periodontitis patients. *J Proteomics* 73 (7): 1334–1341.
- Gonçalves LDR, Soares MR, Nogueira FCS, Garcia CHS, Camisasca DR, Domont G, Feitosa ACR, Pereira DA, Zingali RB, Alves G (2011) Analysis of the salivary proteome in gingivitis patients. *J Periodontal Res* 46 (5): 599–606.
- Goodson JM, Tanner AC, Haffajee AD, Sornberger GC, Socransky SS (1982) Patterns of progression and regression of advanced destructive periodontal disease. *J Clin Periodontol* 9 (6): 472–481.

- Goodson JM (2003) Gingival crevice fluid flow. *Periodontol* 2000 31: 43–54.
- Greenstein G, Caton J, Polson AM (1981) Histologic characteristics associated with bleeding after probing and visual signs of inflammation. *J Periodontol* 52 (8): 420–425.
- Grossi SG, Dunford RG, Ho A, Koch G, Machtei EE, Genco RJ (1996) Sources of error for periodontal probing measurements. *J Periodontal Res* 31 (5): 330–336.
- Gursoy UK, Könönen E, Pradhan-Palikhe P, Tervahartiala T, Pussinen PJ, Suominen-Taipale L, Sorsa T (2010) Salivary MMP-8, TIMP-1, and ICTP as markers of advanced periodontitis. *J Clin Periodontol* 37 (6): 487–493.
- Hegde Mn, Bhat R, Punja Ashwitha, Shetty C (2014) Correlation between Dental Caries and Salivary Albumin in Adult Indian Population–An In Vivo Study. *J Adv Med Med Res* 4 (25): 4238–4244.
- Helmerhorst EJ, Oppenheim FG (2007) Saliva: a dynamic proteome. *J Dent Res* 86 (8): 680–693.
- Helmerhorst EJ, Dawes C, Oppenheim FG (2018) The complexity of oral physiology and its impact on salivary diagnostics. *Oral Dis* 24 (3): 363–371.
- Henskens YM, van der Velden U, Veerman EC, Nieuw Amerongen AV (1993) Protein, albumin and cystatin concentrations in saliva of healthy subjects and of patients with gingivitis or periodontitis. *J Periodontal Res* 28 (1): 43–48.
- Hoek GH, Brand HS, Veerman ECI, Amerongen AVN (2002) Toothbrushing affects the protein composition of whole saliva. *Eur J Oral Sci* 110 (6): 480–481.
- Hofman LF (2001) Human saliva as a diagnostic specimen. *J Nutr* 131 (5): 1621–1625.
- Holsinger FC, Bui DT (2007) Anatomy, Function, and Evaluation of the Salivary Glands. In: Myers EN, Ferris RL (Hrsg) *Salivary Gland Disorders*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg: 2–14.
- Humphrey SP, Williamson RT (2001) A review of saliva; Normal composition, flow, and function. *J Prosthet Dent* 85 (2): 162–169.
- Iorgulescu G (2009) Saliva between normal and pathological. Important factors in determining systemic and oral health. *J Med Life* 2 (3): 303–307.
- Izutsu KT, Truelove EL, Bleyer WA, Anderson WM, Schubert MM, Rice JC (1981) Whole saliva albumin as an indicator of stomatitis in cancer therapy patients. *Cancer* 48 (6): 1450–1454.

- Jansson H, Lindholm E, Lindh C, Groop L, Bratthall G (2006) Type 2 diabetes and risk for periodontal disease: a role for dental health awareness. *J Clin Periodontol* 33 (6): 408–414.
- Jepsen S, Caton JG, Albandar JM, Bissada NF, Bouchard P, Cortellini P, Demirel K, Sanctis M de, Ercoli C, Fan J, Geurs NC, Hughes FJ, Jin L, Kantarci A, Lalla E, Madianos PN, Matthews D, McGuire MK, Mills MP, Preshaw PM, Reynolds MA, Sculean A, Susin C, West NX, Yamazaki K (2018) Periodontal manifestations of systemic diseases and developmental and acquired conditions; Consensus report of workgroup 3 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol* 89 (Suppl 1): 237-248.
- Jordan AR, Micheelis W (2016) Fünfte Deutsche Mundgesundheitsstudie (DMS V). Deutscher Zahnärzte Verlag DÄV. Köln
- Kang J-H, Kho H-S (2019) Blood contamination in salivary diagnostics: current methods and their limitations. *Clin Chem Lab Med* 57 (8): 1115–1124.
- Kassebaum NJ, Bernabé E, Dahiya M, Bhandari B, Murray CJL, Marcenes W (2014) Global burden of severe periodontitis in 1990-2010; A systematic review and meta-regression. *J Dent Res* 93 (11): 1045–1053.
- Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung (2019) Jahrbuch 2019; Statistische Basisdaten zur vertragszahnärztlichen Versorgung. Kassenzahnärztl. Bundesver. Köln
- Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung (2020) Jahrbuch 2020; Statistische Basisdaten zur vertragszahnärztlichen Versorgung. Kassenzahnärztl. Bundesver. Köln
- Kaufman E, Lamster IB (2000) Analysis of saliva for periodontal diagnosis--a review. *J Clin Periodontol* 27 (7): 453–465.
- Kaufman E, Lamster IB (2002) The diagnostic applications of saliva--a review. *Crit Rev Oral Biol Med* 13 (2): 197–212.
- Kejriwal S, Bhandary R, Thomas B, Kumari S (2014) Estimation of levels of salivary mucin, amylase and total protein in gingivitis and chronic periodontitis patients. *J Clin Diagn Res* 8 (10): 56-60.
- Kibayashi M, Tanaka M, Nishida N, Kuboniwa M, Kataoka K, Nagata H, Nakayama K, Morimoto K, Shizukuishi S (2007) Longitudinal study of the association between smoking as a periodontitis risk and salivary biomarkers related to periodontitis. *J Periodontol* 78 (5): 859–867.
- Kinane DF, Chestnutt IG (2000) Smoking and periodontal disease. *Crit Rev Oral Biol Med* 11 (3): 356–365.

- Kleber BM (2005) Befunderhebung und Diagnose. In: Borchard R, Heidemann D, Haunfelder D, Diedrich P (Hrsg) Parodontologie. 4. Aufl. München: Elsevier Urban & Fischer: 108–146.
- Klein H, Palmer CE, Knutson JW (1938) Studies on Dental Caries: I. Dental Status and Dental Needs of Elementary School Children. Public Health Reports (1896-1970) 53 (19): 751–765.
- Kolenbrander PE, London J (1993) Adhere today, here tomorrow; Oral bacterial adherence. J Bacteriol 175 (11): 3247–3252.
- Kopczyk RA, Graham R, Abrams H, Kaplan A, Matheny J, Jasper SJ (1995) The feasibility and reliability of using a home screening test to detect gingival inflammation. J Periodontol 66 (1): 52–54.
- Kornman KS, Page RC, Tonetti MS (1997) The host response to the microbial challenge in periodontitis; Assembling the players. Periodontol 2000 14 (1): 33–53.
- Korte DL, Kinney J (2016) Personalized medicine: an update of salivary biomarkers for periodontal diseases. Periodontol 2000 70 (1): 26–37.
- Kubota M, Tanno-Nakanishi M, Yamada S, Okuda K, Ishihara K (2011) Effect of smoking on subgingival microflora of patients with periodontitis in Japan. BMC oral health 11: 1.
- Lalla E, Lamster IB, Drury S, Fu C, Schmidt AM (2000) Hyperglycemia, glycoxidation and receptor for advanced glycation endproducts: potential mechanisms underlying diabetic complications, including diabetes-associated periodontitis. Periodontol 2000 23: 50–62.
- Landzberg M, Doering H, Aboodi GM, Tenenbaum HC, Glogauer M (2015) Quantifying oral inflammatory load: oral neutrophil counts in periodontal health and disease. J Periodontal Res 50 (3): 330–336.
- Lang NP, Joss A, Orsanic T, Gusberti FA, Siegrist BE (1986) Bleeding on probing. A predictor for the progression of periodontal disease? J Clin Periodontol 13 (6): 590–596.
- Lang NP, Nyman S, Senn C, Joss A (1991) Bleeding on probing as it relates to probing pressure and gingival health. J Clin Periodontol 18 (4): 257–261.
- Lang NP, Schätzle MA, Loe H (2009) Gingivitis as a risk factor in periodontal disease. J Clin Periodontol 36 (Suppl 10): 3–8.
- Lange DE, Plagemann H, Eenboom A, Promesberger A (1977) Klinische Bewertungsverfahren zur Objektivierung der Mundhygiene. Dtsch Zahnärztl Z 32 (44)
- Lange DE (1986) Parodontologie in der täglichen Praxis. Quintessenz-Verl.-GmbH. Berlin, Chicago, London, São Paulo, Tokio

- Lăzureanu PC, Popescu F, Tudor A, Stef L, Negru AG, Mihăilă R (2021) Saliva pH and Flow Rate in Patients with Periodontal Disease and Associated Cardiovascular Disease. *Med Sci Monit* 27: e931362.
- Lee Y-H, Wong DT (2009) Saliva: an emerging biofluid for early detection of diseases. *Am J Dent* 22 (4): 241–248.
- Lendenmann U, Grogan J, Oppenheim FG (2000) Saliva and dental pellicle--a review. *Adv Dent Res* 14: 22–28.
- Leppilahti JM, Sorsa T, Kallio MA, Tervahartiala T, Emingil G, Han B, Mäntylä P (2015) The utility of gingival crevicular fluid matrix metalloproteinase-8 response patterns in prediction of site-level clinical treatment outcome. *J Periodontol* 86 (6): 777–787.
- Lim LP, Tay FBK, Sum CF, Thai AC (2007) Relationship between markers of metabolic control and inflammation on severity of periodontal disease in patients with diabetes mellitus. *J Clin Periodontol* 34 (2): 118–123.
- Listgarten MA (1986) Pathogenesis of periodontitis. *J Clin Periodontol* 13 (5): 418–430.
- Löe H, Morrison E (1986) Periodontal health and disease in young people; Screening for priority care. *Int Dent J* 36 (3): 162–167.
- Löe H, Silness J (1963) Periodontal Disease in Pregnancy. I. Prevalence and Severity. *Acta Odontol Scand* 21: 533–551.
- Löe H, Theilade E, Jensen SB (1965) Experimental gingivitis in man. *J Periodontol* 36: 177–187.
- Maeng Y-J, Kim B-R, Jung H-I, Jung U-W, Kim HE, Kim B-I (2016) Diagnostic accuracy of a combination of salivary hemoglobin levels, self-report questionnaires, and age in periodontitis screening. *J Periodontal Implant Sci* 46 (1): 10–21.
- Mäntylä P, Stenman M, Kinane DF, Tikanoja S, Luoto H, Salo T, Sorsa T (2003) Gingival crevicular fluid collagenase-2 (MMP-8) test stick for chair-side monitoring of periodontitis. *J Periodontal Res* 38 (4): 436–439.
- Marsh PD, Bradshaw DJ (1995) Dental plaque as a biofilm. *J Ind Microbiol* 15 (3): 169–175.
- Marsh PD, Moter A, Devine DA (2011) Dental plaque biofilms; communities, conflict and control. *Periodontol* 2000 55 (1): 16–35.
- Martí GAV, Friedman SM, Cabrini RL, Costa OR (2002) Role of crevice in the occurrence of hemoglobin in saliva. *Acta Odontol Latinoam* 15 (1-2): 11–13.
- Mayadas TN, Cullere X, Lowell CA (2014) The multifaceted functions of neutrophils. *Annu Rev Pathol* 9: 181–218.

- Menaka KB, Ramesh A, Thomas B, Kumari NS (2009) Estimation of nitric oxide as an inflammatory marker in periodontitis. *J Indian Soc Periodontol* 13 (2): 75–78.
- Micheelis W, Schiffner U (2006) Vierte Deutsche Mundgesundheitsstudie - (DMS IV); Neue Ergebnisse zu oralen Erkrankungsprävalenzen, Risikogruppen und zum zahnärztlichen Versorgungsgrad in Deutschland 2005. Deutscher Zahnärzte Verlag. Köln
- Miller CS, King CP, Langub MC, Kryscio RJ, Thomas MV (2006) Salivary biomarkers of existing periodontal disease: a cross-sectional study. *J Am Dent Assoc* 137 (3): 322–329.
- Moncada S, Higgs A (1993) The L-arginine-nitric oxide pathway. *The New England journal of medicine* 329 (27): 2002–2012.
- Morrison AS (1992) Screening in chronic disease. Oxford Univ. Press. New York
- Mortimer PP, Parry JV (1994) Detection of antibody to HIV in saliva: a brief review. *Clin Diagn Virol* 2 (4-5): 231–243.
- Mühlemann HR, Son S (1971) Gingival sulcus bleeding--a leading symptom in initial gingivitis. *Helv Odontol Acta* 15 (2): 107–113.
- Müller H-P, Stadermann S, Heinecke A (2002) Longitudinal association between plaque and gingival bleeding in smokers and non-smokers. *J Clin Periodontol* 29 (4): 287–294.
- Naber CK, Al-Nawas B, Baumgartner H et al (2007) Prophylaxe der infektiösen Endokarditis. *Kardiologie* 1 (4): 243–250.
- Nam S-H, Jung H-I, Kang S-M, Inaba D, Kwon H-K, Kim B-I (2015) Validity of screening methods for periodontitis using salivary hemoglobin level and self-report questionnaires in people with disabilities. *J Periodontol*. 86 (4): 536–545.
- Navazesh M (1993) Methods for collecting saliva. *Ann N Y Acad Sci* 694: 72–77.
- Nesse W, Abbas F, van der Ploeg I, Spijkervet FKL, Dijkstra PU, Vissink A (2008) Periodontal inflamed surface area: quantifying inflammatory burden. *J Clin Periodontol* 35 (8): 668–673.
- Nicu EA, Rijkschroeff P, Wartewig E, Nazmi K, Loos BG (2018) Characterization of oral polymorphonuclear neutrophils in periodontitis patients; A case-control study. *BMC oral health* 18 (1): 149.
- Nomura Y, Tamaki Y, Eto A, Kakuta E, Ogino D, Nakamura Y, Takahashi N, Hino F, Koresawa K, Hanada N, Shimizu K (2012) Screening for periodontal diseases using salivary lactate dehydrogenase, hemoglobin level, and statistical modeling. *J Dent Sci* 7 (4): 379–383.

- Nomura Y, Okada A, Kakuta E, Gunji T, Kajiura S, Hanada N (2016) A new screening method for periodontitis; An alternative to the community periodontal index. *BMC oral health* 16 (1): 64.
- Nomura Y, Okada A, Tamaki Y, Miura H (2018) Salivary Levels of Hemoglobin for Screening Periodontal Disease; A Systematic Review. *Int J Dent* 2018: 2541204.
- Nyvad B, Kilian M (1987) Microbiology of the early colonization of human enamel and root surfaces in vivo. *Scand J Dent Res* 95 (5): 369–380.
- Ohara Y, Hirano H, Yoshida H, Obuchi S, Ihara K, Fujiwara Y, Mataka S (2016) Prevalence and factors associated with xerostomia and hyposalivation among community-dwelling older people in Japan. *Gerodontology* 33 (1): 20–27.
- Ohlrich EJ, Cullinan MP, Seymour GJ (2009) The immunopathogenesis of periodontal disease. *Aust Dent J* 54 (Suppl 1): 2-10.
- Okada A, Nomura Y, Sogabe K, Oku H, Sato Gillbreath A, Hino F, Hayashi H, Yoshino H, Utsunomiya H, Suzuki K, Koresawa K, Koba K, Uetani K, Kotoh M, Nishitsuji N, Akutsu S, Nakasone T, Tobi Y, Fukuzawa Y, Yabuki Y, Naono Y, Yajima M, Shimizu K, Hanada N (2017) Comparison of salivary hemoglobin measurements for periodontitis screening. *J Oral Sci* 59 (1): 63–69.
- Oppenheim FG (1970) Preliminary observations on the presence and origin of serum albumin in human saliva. *Helv Odontol Acta* 14 (1): 10–17.
- Page RC (1986) Gingivitis*. *J Clin Periodontol* 13 (5): 345–355.
- Page RC, Kornman KS (1997) The pathogenesis of human periodontitis; An introduction. *Periodontol 2000* 14 (1): 9–11.
- Palmer RM, Wilson RF, Hasan AS, Scott DA (2005) Mechanisms of action of environmental factors--tobacco smoking. *J Clin Periodontol* 32 (Suppl 6): 180–195.
- Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, Flemmig TF, Garcia R, Giannobile WV, Graziani F, Greenwell H, Herrera D, Kao RT, Kebschull M, Kinane DF, Kirkwood KL, Kocher T, Kornman KS, Kumar PS, Loos BG, Machtei E, Meng H, Mombelli A, Needleman I, Offenbacher S, Seymour GJ, Teles R, Tonetti MS (2018) Periodontitis; Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol* 89 (Suppl 1): 173-182.
- Parwani SR, Chitnis PJ, Parwani RN (2012) Salivary nitric oxide levels in inflammatory periodontal disease - a case-control and interventional study. *Int J Dent Hyg* 10 (1): 67–73.

- Patsalos PN, Berry DJ (2013) Therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs by use of saliva. *Ther Drug Monit* 35 (1): 4–29.
- Payne W, Page RC, Ogilvie A, Hall W (1975) Histopathologic features of the initial and early stages of experimental gingivitis in man. *J Periodontal Res* 10 (2): 51–64.
- Pfaffe T, Cooper-White J, Beyerlein P, Kostner K, Punyadeera C (2011) Diagnostic potential of saliva: current state and future applications. *Clin Chem* 57 (5): 675–687.
- Pina GdMS, Mota Carvalho R, Silva BSdF, Almeida FT (2020) Prevalence of hyposalivation in older people: A systematic review and meta-analysis. *Gerodontology* 37 (4): 317–331.
- Poorsattar Bejeh-Mir A, Parsian H, Akbari Khoram M, Ghasemi N, Bijani A, Khosravi-Samani M (2014) Diagnostic Role of Salivary and GCF Nitrite, Nitrate and Nitric Oxide to Distinguish Healthy Periodontium from Gingivitis and Periodontitis. *Int J Mol Cell Med* 3 (3): 138–145.
- Primal KS, Esther SR, Boehm TK (2014) Periodontal Screening and Recording (PSR) Index Scores Predict Periodontal Diagnosis. *Journal of Dental Applications* 1 (1): 8–12.
- Proctor GB (2016) The physiology of salivary secretion. *Periodontol* 2000 70 (1): 11–25.
- Prodan A, Brand HS, Ligtenberg AJM, Imangaliyev S, Tsivtsivadze E, van der Weijden F, Crielaard W, Keijser BJJ, Veerman ECI (2015) Interindividual variation, correlations, and sex-related differences in the salivary biochemistry of young healthy adults. *Eur J Oral Sci* 123 (3): 149–157.
- Ramenzoni LL, Lehner MP, Kaufmann ME, Wiedemeier D, Attin T, Schmidlin PR (2021) Oral Diagnostic Methods for the Detection of Periodontal Disease. *Diagnostics (Basel)* 11 (3): 571.
- Ramseier CA, Kinney JS, Herr AE, Braun T, Sugai JV, Shelburne CA, Rayburn LA, Tran HM, Singh AK, Giannobile WV (2009) Identification of pathogen and host-response markers correlated with periodontal disease. *J Periodontol* 80 (3): 436–446.
- Rausch-Fan X, Matejka M (2001) From plaque formation to periodontal disease, is there a role for nitric oxide? *Eur J Clin Invest* 31 (10): 833–835.
- Reher VGS, Zenóbio EG, Costa FO, Reher P, Soares RV (2007) Nitric oxide levels in saliva increase with severity of chronic periodontitis. *J Oral Sci* 49 (4): 271–276.
- Rijkschroeff P, Loos BG, Nicu EA (2017) Impaired polymorphonuclear neutrophils in the oral cavity of edentulous individuals. *Eur J Oral Sci* 125 (5): 371–378.
- Rijkschroeff P, Loos BG, Nicu EA (2018) Oral Polymorphonuclear Neutrophil Contributes to Oral Health. *Curr Oral Health Rep* 5 (4): 211–220.

- Roche Diagnostics (2014) Kompendium der Urinanalyse; Urinteststreifen und Mikroskopie. Roche Diagnostics Deutschland GmbH
- Roche Diagnostics (2018) Urisys 1100® Gebrauchsanweisung. Roche Diagnostics GmbH
- Roche Diagnostics (2020) Combur-10-Test® UX Gebrauchsanweisung. Roche Diagnostics GmbH
- Royzman D, Recio L, Badovinac RL, Fiorellini J, Goodson M, Howell H, Karimbux N (2004) The effect of aspirin intake on bleeding on probing in patients with gingivitis. *J Periodontol* 75 (5): 679–684.
- Rukat H, Kielbassa AM (2004) Der Parodontale Screening-Index (PSI) - Eine Möglichkeit zur parodontalen Frühdiagnostik. *Zahnärztl Welt* 113 (6): 271–275.
- Saccardin F, Zürcher A, Filippi A (2017) Speicheldiagnostik in der Oralchirurgie. *Quintessenz* 68 (8): 921–930.
- Schenkels LC, Veerman EC, Nieuw Amerongen AV (1995) Biochemical composition of human saliva in relation to other mucosal fluids. *Crit Rev Oral Biol Med* 6 (2): 161–175.
- Schiött CR, Loe H (1970) The origin and variation in number of leukocytes in the human saliva. *J Periodontal Res* 5 (1): 36–41.
- Schipper RG, Silletti E, Vingerhoeds MH (2007) Saliva as research material: biochemical, physicochemical and practical aspects. *Arch Oral Biol* 52 (12): 1114–1135.
- Schmidlin PR, Attin T, Wegehaupt FJ (2019) Bakteriämie-Risiko in der Präventiven und Restaurativen Zahnmedizin – Literaturübersicht zur Bakteriämie-Prävalenz in der Präventiven und Restaurativen Zahnmedizin im Rahmen der systemischen Antibiotikaphylaxe. *Swiss Dent J* 129 (12): 1047–1052.
- Schneider LH, Pigman W, Hanahan L, Gilmore RW (1956) Rate of flow of human parotid, sublingual, and submaxillary secretions during sleep. *J Dent Res* 35 (1): 109–114.
- Scott DA, Krauss J (2012) Neutrophils in periodontal inflammation. *Front Oral Biol* 15: 56–83.
- Shpitzer T, Bahar G, Feinmesser R, Nagler RM (2007) A comprehensive salivary analysis for oral cancer diagnosis. *J Cancer Res Clin Oncol* 133 (9): 613–617.
- Šimundić A-M (2009) Measures of Diagnostic Accuracy: Basic Definitions. *EJIFCC* 19 (4): 203–211.
- Smith M, Seymour GJ, Cullinan MP (2010) Histopathological features of chronic and aggressive periodontitis. *Periodontol* 2000 53: 45–54.
- Socransky SS, Haffajee AD, Goodson JM, Lindhe J (1984) New concepts of destructive periodontal disease. *J Clin Periodontol* 11 (1): 21–32.

- Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RL (1998) Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol* 25 (2): 134–144.
- Socransky SS, Haffajee AD (2002) Dental biofilms; difficult therapeutic targets. *Periodontol* 2000 28 (1): 12–55.
- Sorsa T, Tjäderhane L, Salo T (2004) Matrix metalloproteinases (MMPs) in oral diseases. *Oral Dis* 10 (6): 311–318.
- Spix C, Blettner M (2012) Screening: part 19 of a series on evaluation of scientific publications. *Deutsches Arzteblatt international* 109 (21): 385–390.
- Sreebny LM (2000) Saliva in health and disease: an appraisal and update. *Int Dent J* 50 (3): 140–161.
- Sreebny LM, Banoczy J., Baum B. J., Edgar W. M., Epstein J. B., Fox C. P., Larmas M. (1992) Saliva: its role in health and disease. Working Group 10 of the Commission on Oral Health, Research and Epidemiology (CORE). *Int Dent J* 42 (4 Suppl 2): 287–304.
- Sreedevi M, Ramesh A, Dwarakanath C (2012) Periodontal status in smokers and nonsmokers: a clinical, microbiological, and histopathological study. *Int J Dent* 2012: 571590.
- Statistisches Bundesamt (2018) Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit; Rauchgewohnheiten der Bevölkerung 2017 [Internet]. https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/_inhalt.html;jsessionid=9AB02E4E65F289DF098C8912A0E3F3B4.live722. Zugriffen: 26. Mai 2022
- Steele RJ (2018) Screening and surveillance-principles and practice. *Br J Radiol* 91 (1090): 20180200.
- Sweeney D, Beeley JA (1990) An enzyme-linked immunoassay for human salivary albumin. *Arch Oral Biol* 35 (9): 741–746.
- Taylor GW (2001) Bidirectional interrelationships between diabetes and periodontal diseases: an epidemiologic perspective. *Ann Periodontol* 6 (1): 99–112.
- Tenovou J, Anttonen T (1978) Application of a dehydrated test strip, HEMASTIX, for the assessment of gingivitis. *J Clin Periodontol* 5 (3): 206–212.
- Teodorescu AC, Martu I, Teslaru S, Kappenberg-Nitescu DC, Goriuc A, Luchian I, Martu MA, Solomon SM, Mârțu S (2019) Assessment of Salivary Levels of RANKL and OPG in Aggressive versus Chronic Periodontitis. *J Immunol Res* 2019: 6195258.
- Terrapon B, Mojon PH, Mensi N, Cimasoni G (1996) Salivary albumin of edentulous patients. *Arch Oral Biol* 41 (12): 1183–1185.

- Tervonen T, Knuuttila M, Nieminen P (1991) Risk factors associated with abundant dental caries and periodontal pocketing. *Community Dent Oral Epidemiol* 19 (2): 82–87.
- Thorbert-Mros S, Larsson L, Berglundh T (2015) Cellular composition of long-standing gingivitis and periodontitis lesions. *J Periodontal Res* 50 (4): 535–543.
- Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS (2018) Staging and grading of periodontitis; Framework and proposal of a new classification and case definition. *J Periodontol* 89 (Suppl 1): 159-172.
- Trombelli L, Farina R, Silva CO, Tatakis DN (2018) Plaque-induced gingivitis; Case definition and diagnostic considerations. *J Periodontol* 89 (Suppl 1): 46-73.
- Vallabhan CG, Sivarajan S, Shivkumar AD, Narayanan V, Vijayakumar S, Indhuja RS (2020) Assessment of Salivary Flow Rate in Patients with Chronic Periodontitis. *J Pharm Bioallied Sci* 12 (Suppl 1): 308-312.
- Villa A, Abati S (2011) Risk factors and symptoms associated with xerostomia: a cross-sectional study. *Aust Dent J* 56 (3): 290–295.
- Wilson JMG, Jungner G, World Health Organisation (1968) The principles and practice of screening for disease. World Health Organisation. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/37650>. Zugegriffen: 26. Mai 2022
- Winkelmann U (2012) Aktive Matrix-Metalloproteinase-8 als Indikator für den Verlauf profunder Parodontitiden nach Therapie [Dissertation]. Bonn: Medizinischen Fakultät. Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität
- Wu Y, Shu R, Luo L-J, Ge L-H, Xie Y-F (2009) Initial comparison of proteomic profiles of whole unstimulated saliva obtained from generalized aggressive periodontitis patients and healthy control subjects. *J Periodontal Res* 44 (5): 636–644.
- Yeh C-K, Christodoulides NJ, Floriano PN, Miller CS, Ebersole JL, Weigum SE, McDevitt J, Redding SW (2010) Current development of saliva/oral fluid-based diagnostics. *Tex Dent J* 127 (7): 651–661.
- Yoneyama T, Okamoto H, Lindhe J, Socransky SS, Haffajee AD (1988) Probing depth, attachment loss and gingival recession. Findings from a clinical examination in Ushiku, Japan. *J Clin Periodontol* 15 (9): 581–591.
- Zhang L, Henson BS, Camargo PM, Wong DT (2009) The clinical value of salivary biomarkers for periodontal disease. *Periodontol* 2000 51: 25–37.
- Zhu L, Yao Y, Liu J, Wang J, Xie H (2019) Expression of β -catenin and MMP-8 in gingival crevicular fluid and gingival tissue indicates the disease severity of patients with chronic periodontitis. *Exp Ther Med* 18 (3): 2131–2139.

Anhang

Informationsschrift



Sehr geehrte Patientin,
sehr geehrter Patient,

Wir möchten Sie fragen, ob Sie an einer Studie teilnehmen möchten.

Titel der Studie lautet: Untersuchung zur Eignung eines kommerziellen Schnelltests als Hilfsmittel für ein Parodontitis-Screening mithilfe von Speichel - Eine Pilotstudie

Die Studie wird in der zahnmedizinischen Praxis Priv. Doz. Dr. Birgül Azrak (Vor der Frecht 2, 55128 Mainz) durchgeführt und von Frau Priv. Doz. Dr. Birgül Azrak geleitet. Es werden insgesamt 120 Probanden an dieser klinischen Studie teilnehmen.

Dieses Informationsblatt soll Sie über Ursachen und Entstehung von entzündlichen Erkrankungen des Zahnhalteapparats sowie den Nutzen dieser klinischen Studie informieren.

Ihre Teilnahme an der Studie hat keinen Einfluss auf Ihre medizinische Behandlung, über die Sie bereits von Ihrem behandelnden Zahnarzt aufgeklärt worden sind.

Vielen Dank für Ihr Interesse.

Wie entsteht eine Zahnfleischentzündung (Gingivitis)?
In den meisten Fällen wird eine Zahnfleischentzündung durch eine Ansammlung schädlicher Bakterien auf der Zahnoberfläche (Plaque) verursacht. Diese Bakterien ernähren sich von Speiseresten und schädigen die Zähne (Karies) oder das Zahnfleisch.

Es kommt zu einer lokalen Entzündungsreaktion. Das Zahnfleisch schwillt an, ist gerötet und blutet leicht.

Die Entzündung kann - muss aber nicht - schmerzhaft sein. Im Gegensatz zur Parodontitis beschränkt sich die Entzündung

auf das oberflächlich gelegene Zahnfleisch und heilt bei entsprechender Mundhygiene wieder komplett aus.

Wie entsteht eine Entzündung des Zahnbetts (Parodontitis)?

Einer Parodontitis geht meist eine Gingivitis voraus. Bei der Parodontitis erreicht die Entzündung tiefer liegende Strukturen, den Zahnhalteapparat.

Es bilden sich Zahnfleischtaschen, die einen idealen Schlupfwinkel für Plaque und Bakterien bilden. Durch ein Vordringen der Erkrankung wird der Zahnhalteapparat allmählich abgebaut, Knochen geht verloren. Sie als Patient merken die Erkrankung häufig erst in einem weiter fortgeschrittenen Stadium durch Symptome wie Mundgeruch, Rückgang des Zahnfleisches, Zahnlockerung bis hin zum Zahnverlust.

Die Parodontitis ist kein umkehrbarer Prozess, sondern eine chronische Erkrankung bei der sich aktive und inaktive Phasen abwechseln. Daher erfordert dieses Krankheitsbild eine dauerhafte Behandlung und Kontrolle durch Ihren Zahnarzt.

Welche Ziele hat diese Studie?

Da der Patient die Symptome der Parodontitis oder Gingivitis häufig erst spät bemerkt, kann der Zahnarzt erst verspätet geeignete Therapien einsetzen. In der Praxis wird derzeit der Parodontale Screening-Index (PSI) erhoben um parodontale Erkrankungen im Rahmen der zahnärztlichen Routineuntersuchung zu erfassen. Ein Schnelltest zur Identifizierung von versteckten Entzündungen, der unabhängig vom Zahnarztbesuch durchgeführt werden könnte, wäre ein hilfreiches Instrument zur Diagnostik, Kontrolle und Therapie.

In dieser Studie wird zunächst untersucht, ob der Schnelltest möglicherweise zukünftig zur Erkennung von Gingivitis und Parodontitis geeignet sein könnte.

Studienbedingte Maßnahmen

Im Rahmen der Studie werden Daten Ihrer zahnärztlichen Routineuntersuchung erfasst und ausgewertet. Dabei

handelt es sich einmalig um die Daten ihrer Anamnese und ihres zahnärztlichen Befunds.

Zusätzlich werden Sie gebeten einen Fragebogen auszufüllen sowie eine Speichelprobe abzugeben. Die genannten studienbedingten Maßnahmen erfordern einen einmaligen zusätzlichen studienbedingten Termin von ca. 20-30 Minuten.

Die Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig. Sie werden nur dann einbezogen, wenn Sie dazu schriftlich Ihre Einwilligung erklären. Sofern Sie nicht an der Studie teilnehmen möchten entstehen Ihnen dadurch keine Nachteile. Sie können jederzeit, auch ohne Angabe von Gründen Ihre Einwilligung mündlich oder schriftlich widerrufen.

Da im Rahmen dieser Studie nur Daten erhoben sowie nichtinvasiv eine Speichelprobe von Ihnen abgegeben wird, sind mit Ihrer Teilnahme keine medizinischen Risiken verbunden.

Sie werden durch Ihre Teilnahme an dieser Studie keinen Nutzen für Ihre Gesundheit haben. Die Ergebnisse dieser Studie könnten zukünftig dazu beitragen, dass für andere Patienten, die an ihrer Erkrankung leiden, die Versorgung verbessert wird.

Speichelprobenabgabe

Für die Durchführung des Schnelltests wird eine Speichelprobe von Ihnen benötigt. Es ist wichtig, dass Sie mindestens eine Stunde vor der Speichelprobenentnahme auf Rauchen, Essen und Trinken (ausgenommen Wasser) verzichten. Auch sollten eine Stunde vor dem Termin keine Mundhygienemaßnahmen (Zähneputzen, Zahnseide, Mundspülung) erfolgen.

Über einen Zeitraum von 5 Minuten sammeln Sie den Speichel im Mund und können ihn bei Bedarf oder nach Ablauf der Zeit in den Probek Behälter abgeben. Die Speichelprobe wird ausschließlich für diese Studie verwendet. Etwas Restmaterial wird direkt nach der Analyse vor Ihren Augen entsorgt.

Datenschutz - Rechtsgrundlage für die Datenverarbeitung ist ihre freiwillige Einwilligung (Art. 6 Abs. 1 Buchst. c) DSGVO). - Der Verantwortliche für die Datenverarbeitung ist:   Die Daten werden zu jeder Zeit vertraulich behandelt. Zugriff auf die personenbezogenen Daten haben nur die zuständigen Personen. Im Rahmen dieser Studie werden Ihre Daten pseudonymisiert ausgewertet. Pseudonymisiert bedeutet, dass die personenbezogenen Daten wie der Name und das Geburtsdatum ohne Hinzuziehung einer Liste nicht mehr einer konkreten Person zugeordnet werden können. Die personenbezogenen Daten werden durch einen Nummerncode ersetzt; die Angabe des Geburtsdatums wird auf das Geburtsjahr beschränkt. Bei der datenhaltenden Stelle (zahnmedizinische Praxis, Priv. Doz. Dr. Birgül Azrak, Vor der Recht 2, 55128 Mainz) ist eine Liste, hinterlegt, auf der die Namen den Nummern zugeordnet sind. Diese Liste wird gesondert aufbewahrt und unterliegt dort technischen und organisatorischen Maßnahmen, die gewährleisten, dass die personenbezogenen Daten Ihnen durch unbefugte Personen nicht zugeordnet werden können. Die Daten werden 15 Jahre nach Beendigung oder Abbruch der Studie aufbewahrt. Sie sind gegen unbefugten Zugriff gesichert.	Sind mit der Datenverarbeitung Risiken verbunden? Bei jeder Erhebung, Speicherung, Nutzung und Übermittlung von Daten bestehen Vertraulichkeitsrisiken (z.B. die Möglichkeit, die betreffende Person zu identifizieren). Diese Risiken lassen sich nicht völlig ausschließen und steigen, je mehr Daten miteinander verknüpft werden können. Wir versichert Ihnen, alles nach dem Stand der Technik Mögliche zum Schutz Ihrer Privatsphäre zu tun und Daten nur an Stellen weiterzugeben, die ein geeignetes Datenschutzkonzept vorweisen können. Medizinische Risiken sind mit der Datenverarbeitung nicht verbunden. Kann ich meine Einwilligung widerrufen? Sie können Ihre jeweilige Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen schriftlich oder mündlich widerrufen, ohne dass Ihnen daraus ein Nachteil entsteht. Die bis zum Widerruf erfolgte Datenverarbeitung bleibt jedoch rechtmäßig. Sie können im Fall des Widerrufs auch die Löschung Ihrer Daten verlangen. Welche weiteren Rechte habe ich bezogen auf den Datenschutz? Sie haben das Recht, vom Verantwortlichen Auskunft über die von Ihnen gespeicherten personenbezogenen Daten (einschließlich der kostenlosen Überlassung einer Kopie der Daten) zu verlangen. Ebenfalls können Sie die Berichtigung unzutreffender Daten sowie gegebenenfalls eine Übertragung der von Ihnen zur Verfügung gestellten Daten und die Einschränkung Ihrer Verarbeitung verlangen. Bei Anliegen zur Datenverarbeitung und zur Einhaltung der datenschutzrechtlichen Anforderungen können Sie sich auch an folgende Datenschutzbeauftragte wenden: datenschutz@unimedizin-mainz.de	Ansprechpartner für Fragen zur klinischen Forschung Wenn Sie Fragen zu dieser Studie haben, wenden Sie sich bitte an: 
---	---	--

Anamnesebogen

Anamnesebogen

Liebe Patientin, lieber Patient,

wir möchten Sie bitten, diesen Fragebogen möglichst vollständig auszufüllen.
Die darin erfragte medizinische Vorgeschichte ist für uns von großer Wichtigkeit.

Name, Vorname – Patient

Geb. Datum

Medizinische Vorgeschichte		
Haben oder hatten Sie eine Herzerkrankung?	☐ ja	☐ nein
Wenn ja, welche?	☐ Herz-OP ☐ Schrittmacher ☐ künstliche Herzklappe ☐ _____	
Haben sie zu hohen Blutdruck?	☐ ja	☐ nein
Haben Sie eine Allergie?	☐ ja	☐ nein
Wenn ja, welche?	_____	
Haben Sie Blutgerinnungsstörungen?	☐ ja	☐ nein
Nehmen Sie blutverdünnende Mittel?	☐ ja	☐ nein
Wenn ja, welche?	☐ Marcumar ☐ ASS 100 ☐ andere	
Sind Sie zuckerkrank (Diabetes)?	☐ ja	☐ nein
Haben Sie eine Infektionskrankheit? (Tuberkulose, HIV/AIDS etc.)	☐ ja	☐ nein
Haben Sie eine Lebererkrankung?	☐ ja	☐ nein
Haben Sie eine Lungenerkrankung?	☐ ja	☐ nein
Haben Sie Asthma?	☐ ja	☐ nein
Haben Sie eine Schilddrüsenerkrankung?	☐ ja	☐ nein
Haben Sie ein Glaukom (Augenerkrankung)?	☐ ja	☐ nein
Haben Sie künstliche Gelenke?	☐ ja	☐ nein
Liegt oder lag eine Tumorerkrankung vor?	☐ ja	☐ nein
Wenn ja, welche?	_____	
Haben Sie eine nicht hier aufgeführte Erkrankung?	☐ ja	☐ nein
Wenn ja, welche?	_____	
Nehmen Sie Medikamente?	☐ ja	☐ nein
Wenn ja, welche?	_____	
Sind Sie Schwanger?	☐ ja	☐ nein
Wenn ja, in der wievielten Woche?	_____	

Spezielle Anamnese			
Gehen Sie regelmäßig zur professionellen Zahnreinigung?	☐ ja	☐ nein	
Wenn ja, wie häufig pro Jahr?	_____		
Wurde bei Ihnen früher schon mal eine Parodontitisbehandlung durchgeführt?	☐ ja	☐ nein	
Wenn ja, wann [ca. Jahr]?	_____		
Haben Sie einen schlechten Geschmack oder Mundgeruch beobachtet?	☐ ja	☐ nein	
Blutet Ihr Zahnfleisch?	☐ ja	☐ nein	
Wenn ja, bitte machen Sie Angaben zur Häufigkeit	☐ selten	☐ manchmal	☐ sehr häufig
Haben Sie eine akute Erkrankung im Hals-Nasen-Ohren Bereich?	☐ ja	☐ nein	
Haben Sie eine Refluxerkrankung?	☐ ja	☐ nein	
Haben Sie innerhalb der letzten 6 Wochen ein Antibiotikum genommen?	☐ ja	☐ nein	
Haben Sie innerhalb der letzten 4 Wochen Chlorhexamed-Produkte zur Zahnpflege verwendet?	☐ ja	☐ nein	
Benutzen Sie Zahnseide, Zahnholzchen oder Zahnzwischenraumbürstchen?	☐ nein ☐ bei bedarf ☐ wöchentlich ☐ täglich		
Nehmen Sie homöopathische Medikamente?	☐ ja	☐ nein	
Rauchen Sie?	☐ ja	☐ nein	
☐ Zigaretten	☐ E-Zigaretten	☐ Zigarren	☐ Pfeife
Wenn ja, seit wann rauchen Sie?	ca. _____ Jahre		
Wie viele Zigaretten rauchen Sie am Tag?	☐ < 10 pro Tag ☐ 10 – 19 pro Tag ☐ ≥ 20 pro Tag		
Haben Sie früher mal geraucht?	☐ ja	☐ nein	
Wenn ja, seit wann rauchen Sie nicht mehr?	_____		
Nach wie vielen Jahren haben Sie die Schule abgeschlossen?	☐ 10 Jahre oder weniger	☐ mehr als 10 Jahre	
Haben Ihre Eltern/Geschwister Zähne durch Parodontitis/Zahnlockerung verloren?	☐ ja	☐ nein	
Wie viel Gemüse nehmen Sie am Tag zu sich?	☐ Geringer Gemüsekonsum (bis 150 g/Tag) ☐ Mittlerer Gemüsekonsum (150-300 g/Tag) ☐ Hoher Gemüsekonsum (mehr als 300 g/Tag)		

Vielen Dank für Ihre Mühe und freundliche Unterstützung!

Datum: _____

Unterschrift: _____

Einwilligungserklärung

Einwilligungserklärung

Untersuchung zur Eignung eines kommerziellen Schnelltests als Hilfsmittel für ein Parodontitis-Screening mithilfe von Speichel - Eine Pilotstudie

Hiermit bestätige ich, _____

von Frau ZÄ Rebecca Sindl über Wesen, Bedeutung und Tragweite der Studie sowie die sich für mich daraus ergebenden Anforderungen aufgeklärt worden zu sein. Ich habe darüber hinaus den Text der Patientenaufklärung und diese Einwilligungserklärung gelesen.

Ich hatte ausreichend Zeit, Fragen zu stellen und mich zu entscheiden. Aufgetretene Fragen wurden mir von der betreuenden Zahnärztin beantwortet. Ich weiß, dass ich meine freiwillige Mitwirkung jederzeit beenden kann, ohne dass mir daraus Nachteile entstehen.

Ich erkläre mich bereit, an der Studie teilzunehmen.

Ich willige ein, dass personenbezogene Daten über mich wie in der Informationsschrift beschrieben erhoben und in Papierform sowie auf elektronischen Datenträger in der Zahnärztlichen Praxis _____ aufgezeichnet werden. Zu diesem Zweck entbinde ich die mich behandelnde Zahnärztin von der ärztlichen Schweigepflicht.

Soweit erforderlich dürfen die erhobenen Daten pseudonymisiert (verschlüsselt) an das Institut für medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI) zum Zweck der wissenschaftlichen Auswertung weitergegeben werden.

Mir ist bekannt, dass meine Teilnahme freiwillig ist und ich jederzeit ohne Angaben von Gründen meine Einwilligung widerrufen kann, ohne dass mir daraus Nachteile für die weitere Behandlung entstehen. Im Falle des Widerrufs werden keine weiteren Daten mehr erhoben. Ich kann in diesem Fall die Löschung der Daten verlangen.

Ich willige ein, dass die Daten nach Beendigung oder Abbruch der klinischen Prüfung 15 Jahre aufbewahrt werden.

Kontaktdaten des behandelnden Arztes:

(Name und Vorname in Druckschrift)

(Adresse)

(Telefon/Fax)

Ich willige in die Verarbeitung der genannten Daten ein.

Ein Exemplar der Informationsschrift und der Einwilligungserklärung habe ich erhalten. Ein Exemplar verbleibt im Prüfzentrum.

Unterschrift des Teilnehmers/der Teilnehmerin

(Name und Vorname in Druckschrift)

(Datum)

(Unterschrift)

Erklärung und Unterschrift des aufklärenden Arztes/der aufklärenden Ärztin

Ich habe das Aufklärungsgespräch geführt und die Einwilligung eingeholt.

(Name und Vorname in Druckschrift)

(Datum)

(Unterschrift)

PSI-Tabelle der DG PARO e. V. (Deutsche Gesellschaft für Parodontologie e. V. 2021)

PSI der Parodontale Screening Index

Der PSI wurde auf der Basis des PSR (Periodontal Screening & Recording) entwickelt: *Periodontal Screening & Recording: An Early Detection System. American Dental Association and The American Academy of Periodontology.*



Code 0	Code 1	Code 2	Code 3	Code 4
				
schwarzes Band bleibt vollständig sichtbar (ST < 3,5 mm)			schwarzes Band bleibt teilweise sichtbar (ST 3,5 mm – 5,5 mm)	schwarzes Band verschwindet ganz (ST > 5,5 mm)
keine Blutung	Blutung auf Sondieren	Zahnstein und/oder defekte Restaurationsränder		
kein Zahnstein und keine defekten Restaurationsränder	kein Zahnstein und keine defekten Restaurationsränder			
mögliche Diagnosen und Handlungsempfehlungen				
gesund	Gingivitis	Gingivitis	Parodontitis	Parodontitis
- keine Therapie notwendig - weitere präventive Betreuung	- Instruktionen zur Verbesserung der individuellen Mundhygiene - professionelle Entfernung supragingivaler/gingivaler Beläge auf Zahn- und Wurzeloberfläche (PZR) kann hilfreich sein	- professionelle Entfernung supragingivaler/gingivaler Beläge auf Zahn- und Wurzeloberfläche (PZR) - Instruktionen zur Verbesserung der individuellen Mundhygiene - Korrektur plaque-retentiver Restaurationsränder	- professionelle Entfernung supragingivaler/gingivaler Beläge auf Zahn- und Wurzeloberfläche (PZR) - Instruktionen zur Verbesserung der individuellen Mundhygiene - vollständige parodontale Befunderhebung, wenn zwei oder mehr der Sextanten einen Code 3 zugezählt bekommen haben, als Basis der weiteren Therapieplanung	- vollständige parodontale Befunderhebung als Basis der weiteren Therapieplanung

- ST = Sondierungstiefe
- Bei Kindern und Jugendlichen wird der PSI bis zum vollendeten 18. Lebensjahr an den Indexzähnen 16, 11, 26, 36, 31, 46 bzw. bei deren Fehlen an den benachbarten bleibenden Zähnen erhoben. Der Durchbruch der Zähne sollte abgeschlossen sein. Bei Erwachsenen erfolgt die Messung an allen vorhandenen Zähnen mit Ausnahme der Weisheitszähne. Zur Erhebung ist das Gebiss in Sextanten eingeteilt. Aufgezeichnet wird der höchste Wert pro Sextant.
- Klinische Abnormalitäten (z. B. Furkationsbeteiligung, mukogingivale Probleme, Rezessionen $\geq 3,5$ mm, Zahnbeweglichkeit etc.) werden mit einem Stern * gekennzeichnet. In den Behandlungsrichtlinien ist definiert, dass der entsprechende Sextant dadurch in den nächsthöheren als den per Messung festgestellten Code eingeordnet wird.
- Sextanten ohne oder mit nur einem Zahn werden mit einem X kenntlich gemacht. Wenn in einem Sextanten nur noch ein Zahn vorhanden ist, wird der Code an diesem Zahn bei der Messung des benachbarten Sextanten berücksichtigt.



Deutsche Gesellschaft für Parodontologie e.V. (DG PARO)
Neufferstraße 1 | 93055 Regensburg
Tel. 0941 942 799-0 | kontakt@dgparo.de
www.dgparo.de |  



Mit freundlicher Unterstützung von

EMS
MAKE ME SMILE.

Danksagung

In liebevoller Erinnerung möchte ich mich bei [REDACTED] für das Überlassen des spannenden Promotionsthemas sowie die herzliche und anregende Betreuung bedanken.

Meiner Doktormutter [REDACTED] möchte ich für das Ermöglichen der Weiterführung der klinischen Studie und der Promotion danken. Sie hat die schwierige Aufgabe übernommen das Thema aufzugreifen und mit großer Geduld und Expertise die vorliegende Arbeit begleitet. Ich bedanke mich für die ausgezeichnete Betreuung und wertvolle Hilfestellung bei allen meinen Fragen.

Darüber hinaus bedanke ich mich bei dem Institut für medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik der Universitätsmedizin Mainz für die Unterstützung bei der statistischen Analyse meiner Daten.

Ganz besonders danke ich meinen Eltern, die mich jederzeit motiviert und unterstützt haben sowie meinem Freund Tim für das umfangreiche Verständnis und die liebevolle Unterstützung während allen Phasen meiner Promotion.

Tabellarischer Lebenslauf